

Pengaruh Peningkat Penetrasi pada Absorpsi Transdermal Gel Diklofenak Dietilamonium

Rahmi Nofita Rahman^{1*}, Goeswin Agoes², Sasanti T. Darijanto²

¹Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Andalas, Padang

²Jurusan Farmasi, FMIPA, Institut Teknologi Bandung

Diterima 1 Februari 2002 : Disetujui 25 Februari 2002

Abstract

The *in-vivo* effect of penetration enhancers 10% ethanol, 2 and 5% dimethyl sulfoxide, 5 and 10% ethyl acetate, a mixture of 5% ethanol and 10% ethyl acetate on transdermal absorption of diclofenac diethylammonium in hydroxypropyl methylcellulose aqueous gel had been studied. The *in-vivo* penetration study was carried out using patch test on six New Zealand strain rabbits. Serum diclofenac level was determined by high performance liquid chromatography. The result showed that 10% ethyl acetate enhanced the transdermal diclofenac diethylammonium absorption.

Keywords : penetratuion, absorption, diclofenac diethylammonium

Pendahuluan

Kulit utuh sebagai tempat pemberian obat sudah lama dikenal dan diakui. Sebagai bukti, berkembangnya plester obat yang terbuat dari material inert yang bisa ditempel dikulit. Plester sudah digunakan beberapa ratus tahun yang lalu di Cina dan sampai sekarang masih digunakan dalam praktek pengobatan. Plester obat yang telah lazim digunakan untuk pengobatan lokal mengandung berbagai bahan dari tumbuhan dan digunakan untuk kerja lokal pada jaringan dimana plester ditempelkan, contoh plester obat Cina dari Bruises untuk mengobati rematik artritis neuralgia (Chien, 1982). Di Jepang penggunaan plester obat juga sangat populer, contohnya Salonpas yang berisi metil salisilat, mentol dan lain-lain. Sedangkan di Barat plester Belladonna yang berisi ekstrak akar belladonna (0,275%) untuk analgesik lokal telah ditulis dalam NF VIII pada tahun 1946, dan USP XIV tahun 1950 plester asam salisilat yang berisi asam salisilat 10-40% untuk keratolitik (Chien, 1982).

Pengobatan secara transdermal pada kulit utuh sebagai tempat pemberian obat sudah berkembang ditahun-tahun terakhir ini. Untuk pengobatan yang

mempunyai efek sistemik dapat dilakukan dengan beberapa cara, antara lain infus intravena dengan pemberian yang kontinyu dengan kecepatan tetap. Keuntungan utama yang diperoleh dengan pemberian infus intravena ini dapat menghindari metabolisme lintas pertama di hati dan dapat memelihara kadar obat dalam tubuh serta obat akan langsung masuk ke sirkulasi sistemik. Sedangkan kekurangan infus intravena adalah waktu pemberiannya perlu pengawasan paramedis. Alternatif lain untuk sediaan sistemik adalah dengan cara pemberian obat transdermal, dengan tujuan sistemik diberikan secara kontinyu melalui kulit utuh yang tidak memerlukan penanganan serumit infus intravena (Chien, 1982; Chien, 1987; Monkhouse and Huq, 1988).

Natrium diklofenak dan diklofenak dietilamonium merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang digunakan dalam pengobatan rematik artritis dan penyakit rematik lainnya. Namun diklofenak bisa diberikan secara oral dan rektal, sedangkan diklofenak dietilamonium untuk pemberian transdermal (Reynold, 1993). Pada pemberian secara oral, garam diklofenak mengalami metabolisme lintas pertama di hati yang hampir mencapai 50% (The US Pharmacopeial Convention, 1990; Bawman and Rand, 1984). Untuk

*Penulis untuk korespondensi : Tel. 62-751-71682, Faks: 62-751-73118
E-mail : farmasi_umasa@telkom.net

menghindari proses metabolisme lintas pertama di hati, diklofenak dietilammonium dicoba diberikan secara transdermal dengan menggunakan basis gel.

Peningkat penetrasi dalam sediaan transdermal dapat memodifikasi sifat penghalang kulit, sehingga menjadi bersifat lebih permeabel terhadap zat aktif. Mekanisme kerja peningkat penetrasi dapat melalui beberapa cara, yaitu melonggarkan kekompakan susunan sel stratum korneum, mengekstraksi lemak yang terdapat pada stratum korneum, mendenaturasi protein dan mengelusi komponen kulit yang larut dalam peningkat penetrasi, menurunkan tegangan permukaan dan meningkatkan hidrasi kulit (Walters and Hadgraft, 1993).

Pada penelitian ini telah dicoba beberapa peningkat penetrasi yang dapat meningkatkan absorpsi transdermal diklofenak dietilammonium dari basis gel yang memakai hidroksipropil metilselulosa sebagai bahan pembentuk gel dengan air sebagai pelarut. Peningkat penetrasi yang digunakan : 10% alkohol, 2% dan 5% dimetilsulfoksida, 5% dan 10% etilasetat, campuran 5% alkohol dan 10% etilasetat. Hanya 10% etilasetat yang dapat meningkatkan penetrasi diklofenak dietilammonium secara bermakna.

Metoda Penelitian

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan adalah seperangkat alat difusi, HPLC (Water's model 510 dilengkapi dengan Water's 484 tunable Absorbance Detector, Water's 746 Data Module dan kolom C.18 dari Phenomenex), viskometer (Brookfield Helipath Stand model RVT serial 33088), spektrofotometer (Shimadzu UV-Vis-160), timbangan analitis, pH meter dan alat-alat lain yang umum dipakai pada laboratorium teknologi farmasi. Sedangkan bahan yang digunakan adalah diklofenak dietilammonium (CDF 093, batch 007394 dari Ciba Geigy Corp.) asam mefenamat (BPOM), metolose (grade 65 SH-400), HPC-H (Shien-etsu Chemical co. Ltd), alkohol, etilasetat, dimetilsulfoksida, minyak zaitun, minyak kelapa, asam palmitat, asam stearat, asam oleat, malam parafin, skualen, spermaceti, kolesterol, kalium dihidrogen fosfat, natrium

hidroksida pa, eter, asam asetat, asetonitril dan metanol kualitas kromatografi.

Cara Kerja

Penelitian absorpsi transdermal gel diklofenak dietilammonium diawali dengan merancang komposisi formula gel yang dibagi atas dua kelompok, pertama berisi hidroksipropil metilselulosa (HPMC) sebagai bahan pembentuk gel dengan alkohol, aseton, propilenglikol, dimetil sulfoksida (DMSO) dan etil asetat sebagai peningkat penetrasi transdermal, dengan air sebagai pelarut. Kelompok kedua berisi hidroksipropil selulosa (HPC) sebagai bahan pembentuk gel dengan propilenglikol, Tween 80 dan alkohol sebagai bahan peningkat penetrasi, dengan alkohol sebagai pelarut. Setelah sediaan gel diklofenak dietilammonium dibuat, dilakukan uji penetrasi *in-vivo* pada kelinci.

Uji *patch* gel diklofenak dietilammonium dilakukan pada kelinci putih dengan luas $\pm 20 \text{ cm}^2$ dengan dosis 186,5 mg perkilogram berat badan. Setelah gel dioleskan diambil sampel darah dari vena telinga tiap-tiap interval waktu tertentu, kemudian serumnya dipisahkan dan ditentukan kadar diklofenak yang diabsorpsi dalam serum. Kadar diklofenak dalam serum kelinci diukur dengan kromatografi cair kinerja tinggi. Hasil yang diperoleh dibandingkan dengan formula gel inovator dan dilakukan uji *t* untuk masing-masing uji farmakokinetik.

Kelinci yang digunakan mempunyai berat 2-4 kg. Untuk masing-masing formula digunakan 6 ekor kelinci. Kulit kelinci diukur bulunya memakai pencukur listrik dengan luas tertentu, kemudian oleskan gel dengan berat tertentu. Selanjutnya kelinci ditempatkan di kotak penahan kelinci. Sampel darah diambil dari vena telinga tiap-tiap interval waktu 0,5; 1; 1,5; 2; 2,5; 3; 4; 5; 6 dan 7 jam. Sampel darah dibiarkan membeku pada suhu kamar ± 15 menit dan disentrifus pada 2000 rpm selama 15 menit. Serum dipisahkan dan disimpan di lemari pendingin untuk dianalisis selanjutnya. Ke dalam tabung sentrifus yang bersih dan kering dimasukkan 1 ml sampel serum, ditambah 100 μl larutan standar internal asam mefenamat dengan konsentrasi tertentu, ditambah 1 ml asam asetat 2 M dan 5 ml eter. Tabung ditutup, dikocok dengan

pengocok mekanik selama 5 menit pada 80 osilasi permenit dan kemudian sentrifus selama 10 menit pada 1800 rpm. Lapisan organik diambil dengan jumlah tertentu dan eternya diapakan. Residu penguapan dilarutkan dalam 100 µl metanol. Kadar diklofenak dietilammonium ditentukan dengan

kromatografi cair kinerja tinggi, menggunakan asetonitril dan asam asetat 0,01 N (55:45) sebagai fase gerak. Jumlah cuplikan yang diinjeksikan sebanyak 50 µl.

Hasil dan Pembahasan

Tabel 1. Konsentrasi diklofenak dietilammonium dalam serum kelinci setelah pemakaian formula inovator

| Waktu (Jam) | Hewan I (µg/ml) | Hewan II (µg/ml) | Hewan III (µg/ml) | Hewan IV (µg/ml) | Hewan V (µg/ml) | Hewan VI (µg/ml) | Rata-rata (µg/ml) |
|-------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| 0.5 | 0.941 | 1.401 | 0.834 | 1.953 | 1.438 | 0.849 | 1.236 ± 0.443 |
| 1.0 | 5.345 | 7.243 | 4.479 | 5.675 | 2.430 | 3.728 | 4.817 ± 1.667 |
| 1.5 | 7.467 | 6.221 | 6.324 | 6.932 | 6.937 | 6.737 | 6.770 ± 0.456 |
| 2.0 | 7.735 | 7.931 | 7.232 | 7.543 | 8.021 | 6.943 | 7.568 ± 0.417 |
| 2.5 | 6.210 | 5.365 | - | 5.798 | 5.111 | - | 5.621 ± 0.484 |
| 3.0 | 4.310 | 3.789 | 2.978 | 4.921 | 3.566 | 3.766 | 3.888 ± 0.664 |
| 4.0 | 1.041 | 4.210 | 1.211 | 2.134 | 1.324 | - | 1.984 ± 1.313 |
| 5.0 | 0.831 | 0.867 | 0.721 | 0.970 | 0.979 | 0.973 | 0.890 ± 0.104 |
| 6.0 | 0.511 | 0.675 | 0.831 | 0.641 | 0.613 | 0.721 | 0.665 ± 0.108 |
| 7.0 | 0.461 | 0.463 | 0.423 | 0.431 | 0.419 | 0.446 | 0.441 ± 0.019 |

Tabel 2. Konsentrasi diklofenak dietilammonium dalam serum kelinci setelah pemakaian formula AC.1

| Waktu (Jam) | Hewan I (µg/ml) | Hewan II (µg/ml) | Hewan III (µg/ml) | Hewan IV (µg/ml) | Hewan V (µg/ml) | Hewan VI (µg/ml) | Rata-rata (µg/ml) |
|-------------|-----------------|------------------|-------------------|------------------|-----------------|------------------|-------------------|
| 0.5 | 0.773 | 0.643 | 0.916 | 0.634 | 0.737 | 0.610 | 0.719 ± 0.116 |
| 1.0 | 4.456 | 5.342 | 5.109 | 3.473 | 5.569 | 4.761 | 4.785 ± 0.756 |
| 1.5 | 5.312 | 4.921 | 5.231 | 5.141 | 4.791 | 5.462 | 5.143 ± 0.250 |
| 2.0 | 5.434 | 6.241 | 6.644 | 5.321 | 5.762 | 5.873 | 5.879 ± 0.498 |
| 2.5 | 4.412 | 5.151 | 4.199 | 3.521 | 4.341 | 3.321 | 4.154 ± 0.662 |
| 3.0 | 4.527 | 4.310 | - | - | 3.532 | 2.031 | 3.600 ± 1.130 |
| 4.0 | 1.567 | 1.341 | 1.078 | 1.373 | 1.241 | 1.245 | 1.308 ± 0.164 |
| 5.0 | 0.679 | 0.634 | 0.732 | 0.732 | 0.623 | 0.632 | 0.672 ± 0.050 |
| 6.0 | 0.578 | 0.521 | 0.541 | 0.546 | 0.490 | 0.531 | 0.535 ± 0.029 |
| 7.0 | 0.436 | 0.395 | 0.389 | 0.403 | 0.410 | 0.423 | 0.409 ± 0.018 |

Tabel 3. Konsentrasi diklofenak dietilammonium dalam serum kelinci setelah pemakaian formula AC.4

| Waktu (Jam) | Hewan I ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan II ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan III ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan IV ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan V ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan VI ($\mu\text{g/ml}$) | Rata-rata ($\mu\text{g/ml}$) |
|-------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| 0.5 | 0.899 | 0.914 | 1.324 | 2.373 | 1.321 | 1.245 | 1.346 ± 0.539 |
| 1.0 | 4.134 | 3.134 | 6.321 | 5.467 | 5.105 | - | 4.832 ± 1.231 |
| 1.5 | 6.371 | 6.414 | 5.473 | 6.821 | 7.449 | 5.383 | 6.319 ± 0.792 |
| 2.0 | 7.991 | 8.021 | 8.461 | 7.981 | 8.244 | 8.344 | 8.174 ± 0.205 |
| 2.5 | 5.481 | 7.131 | 6.214 | 4.892 | 5.192 | 7.457 | 6.062 ± 1.055 |
| 3.0 | 3.893 | 4.612 | 5.341 | 3.621 | 4.721 | 5.970 | 4.693 ± 0.877 |
| 4.0 | - | 2.341 | 2.326 | 1.043 | 2.078 | 4.875 | 2.533 ± 1.413 |
| 5.0 | 0.621 | 0.834 | 0.617 | 0.521 | 0.678 | 0.931 | 0.700 ± 0.153 |
| 6.0 | 0.543 | 0.510 | 0.490 | 0.434 | 0.502 | 0.673 | 0.525 ± 0.081 |
| 7.0 | 0.400 | 0.423 | 0.410 | 0.413 | 0.413 | 0.461 | 0.420 ± 0.021 |

Basis gel dipilih sebagai bentuk dasar dari sediaan transdermal berdasarkan beberapa pertimbangan sebagai berikut : komposisi bahan pembentuk gel sederhana, dapat terdiri dari satu macam bahan pembentuk gel dalam pelarutnya, sehingga memudahkan melihat pengaruh peningkatan penetrasi yang akan diteliti. Di samping itu bentuk yang transparan dengan sifat aliran yang umumnya tiksotropik serta penampilan yang cukup menarik disukai oleh konsumen.

Penelitian pendahuluan pengaruh peningkatan penetrasi pada absorpsi transdermal gel diklofenak dietilammonium yang telah dilakukan, menggunakan basis gel dalam pelarut air menunjukkan laju penetrasi *in-vitro* yang lebih baik dari pada memakai basis gel dalam pelarut alkohol. Hal ini disebabkan kemampuan air yang dapat meningkatkan hidrasi stratum korneum sehingga memudahkan penetrasi diklofenak dietilammonium (Walter and Hadgraft, 1993). Untuk itu penelitian dikembangkan dengan memakai basis gel dengan pelarut air.

Hasil penelitian penulis sebelumnya, pengaruh peningkatan penetrasi pada absorpsi transdermal gel diklofenak dietilammonium secara *in-vitro*

didapatkan 10% etil asetat dapat meningkatkan penetrasi *in-vitro* diklofenak dietilammonium setelah tiga jam dari 65,253% menjadi 71,360% memakai basis gel yang terbuat dari hidroksipropil metilselulosa dengan pelarut air (Rahmi N, et al., 1996). Telah banyak hasil penelitian yang membuktikan adanya hubungan baik antara hasil percobaan *in-vitro* dan percobaan *in-vivo* (Uu Mar'u, Roufflac and Bazex, 1981). Untuk itu penelitian dilanjutkan dengan uji patch gel diklofenak dietilammonium yang mengandung peningkatan penetrasi 10% etilasetat pada enam ekor kelinci. Untuk pembandingan digunakan gel inovator dan gel diklofenak dietilammonium tanpa penambahan peningkatan penetrasi dengan memakai bahan pembentuk gel dan pelarut yang sama. Masing-masing formula gel pembandingan juga diperlakukan pada enam ekor kelinci.

Hasil penelitian *in vivo* gel diklofenak yang memakai 10% etilasetat, gel diklofenak tanpa penambahan peningkatan penetrasi, dan gel inovator diolah menjadi parameter farmakokinetik (Tabel 4, 5, 6). Diperoleh konsentrasi maksimum 5,879 $\mu\text{g/ml}$, luas area di bawah kurva 17,772 $\mu\text{g.jam/ml}$ untuk gel tanpa penambahan peningkatan penetrasi yang

ditetapkan sebagai dan konsentrasi maksimum 8,174 $\mu\text{g/ml}$, luas area di bawah kurva 22,972 $\mu\text{g jam/ml}$ untuk gel dengan penambahan 10% etilasetat. Uji t terhadap konsentrasi maksimum dan luas area di bawah kurva dari gel yang

mengandung 10% etilasetat terhadap standar di atas, didapatkan penambahan 10% etilasetat dapat meningkatkan absorpsi transdermal diklofenak dietilammonium secara bermakna.

Tabel 4. Data AUC_{0-60} , C_{maks} dan T_{maks} dari pemakaian gel inovator pada enam ekor kelinci percobaan

| Parameter | Hewan I ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan II ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan III ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan IV ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan V ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan VI ($\mu\text{g/ml}$) | Rata-rata ($\mu\text{g/ml}$) |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| AUC_{0-60} $\mu\text{g jam/ml}$ | 22.594 | 26.191 | 17.347 | 24.085 | 19.364 | 15.246 | 20.921 ± 4.013 |
| C_{maks} $\mu\text{g/ml}$ | 7.735 | 7.931 | 7.232 | 7.543 | 8.021 | 6.943 | 7.568 ± 0.417 |
| T_{maks} jam | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 ± 0 |

Tabel 5. Data AUC_{0-60} , C_{maks} dan T_{maks} dari pemakaian gel AC.1 pada enam ekor kelinci percobaan

| Parameter | Hewan I ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan II ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan III ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan IV ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan V ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan VI ($\mu\text{g/ml}$) | Rata-rata ($\mu\text{g/ml}$) |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| AUC_{0-60} $\mu\text{g jam/ml}$ | 19.718 | 20.077 | 16.103 | 14.188 | 19.162 | 17.451 | 17.772 ± 2.335 |
| C_{maks} $\mu\text{g/ml}$ | 5.343 | 6.241 | 6.644 | 5.321 | 5.762 | 5.873 | 5.879 ± 0.498 |
| T_{maks} jam | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 ± 0 |

Tabel 6. Data AUC_{0-60} , C_{maks} dan T_{maks} dari pemakaian gel AC.1 pada enam ekor kelinci percobaan

| Parameter | Hewan I ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan II ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan III ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan IV ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan V ($\mu\text{g/ml}$) | Hewan VI ($\mu\text{g/ml}$) | Rata-rata ($\mu\text{g/ml}$) |
|--------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|
| AUC_{0-60} $\mu\text{g jam/ml}$ | 19.573 | 22.194 | 25.130 | 23.614 | 23.606 | 23.715 | 22.972 ± 1.907 |
| C_{maks} $\mu\text{g/ml}$ | 7.991 | 8.021 | 8.461 | 7.981 | 8.244 | 8.344 | 8.174 ± 0.205 |
| T_{maks} jam | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 | 2 ± 0 |

Kesimpulan

Dari data farmakokinetik yang diperoleh dari uji *Patch* pada kelinci terhadap formula gel diklofenak dengan penambahan 10% etilasetat, gel diklofenak tanpa penambahan peningkat penetrasi, dan gel inovator, disimpulkan 10% etilasetat dapat meningkatkan absorpsi transdermal diklofenak dietilammonium dari luas area di bawah kurva 17,772 $\mu\text{g}\cdot\text{jam}/\text{ml}$ menjadi 22,972 $\mu\text{g}\cdot\text{jam}/\text{ml}$, dan meningkatkan konsentrasi maksimum dari 5,879 $\mu\text{g}/\text{ml}$ jadi 8,174 $\mu\text{g}/\text{ml}$ menggunakan basis gel yang terbuat dari hidroksipropil metilselulosa dengan pelarut air.

Daftar Pustaka

- Bawman, W.C. and M.J. Rand, 1984, Text Book of Pharmacology, 2nd ed., Blackwell Scientific Publ., London.
- Chien, Y.W., 1982, Transdermal Controlled Systemic Medication, Marcel Dekker Inc., New York.
- Chien, Y.W., 1987, Development of Transdermal Drug Delivery System, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 13(4-5).
- Monkhouse, D.C., and A.S. Huq, 1988, Transdermal Drug Delivery Problem and Promises, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14(2&3), pp. 183-209.
- Rahmi, N., G. Agoes, Sasanti T. D., 1996, Pengaruh peningkat Penetrasi pada Absorpsi Transdermal Secara *In Vitro* dari Gel Diklofenak Dietilammonium, Prosiding Seminar Ilmiah dalam rangka Konferda V ISFI Sumatera Barat, Padang.
- Reynold, J.E.F. (Ed), Martindale The Extra Pharmacopocia, 30th ed., The Pharmaceutical Press, London.
- The United States Pharmacopeial Convention, 1990, USPDI : Drug Information for the Health Care Professional, 10th ed., The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville.
- Uu Mar'u, R. Rouffiac and J. Bazex., 1981, Mise en Forme Pateuse de l'Acide Azelaïque : Etude de La Liberation et De La Diffusion a Travers Diverses Membranes, 1er Congres Europ. Biopharm. Et Pharmacocin., Clermond Ferrand.
- Walters, K.A. and J. Hadgraft, 1993, Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement, Marcel Dekker Inc., New York.