Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 7, No. 1, 2002, 24 – 29
Akreditasi Dikti Depdiknas RI No. 69/DIKTI/Kep/2000

ISSN : 1410-0177

Pengaruh Peningkat Penetrasi pada Absorpsi Transdermal Gel Diklofenak Dietilamonium

Rahmi Nofita Rahman[1*], Goeswin Agoes[2], Sasanti T. Darijanto[2]
[1]*Jurusan Farmasi, FMIPA, Universitas Andalas, Padang*
[2]*Jurusan Farmasi, FMIPA, Institut Teknologi Bandung*

Diterima 1 Februari 2002 : Disetujui 25 Februari 2002

Abstract

The *in-vivo* effect of penetration enhances 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 aquaeous 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 dietilammonium merupakan obat antiinflamasi nonsteroid yang digunakan dalam pengobatan rematik artritis dan penyakit rematik lainnya. Namun diklofenak bisa diberikan secara oral dan rektal, sedangkan diklofenak dietilammonium 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_unand@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, dmetilsulfoksida, 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 sediaabn gel diklofenak dietilammonium dibuat, dilakukan uji penetrasi *in-vivo* pada kelinci.

Uji *patch* gel diklofenak dietilammonium dilakukan pada kelinci putih dengan luas ± 20 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 dicukur 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 pm selama 15 menit. Serum dipisahkan dan disimpan di lemari pendingin untuk dianalisis selanjutnya. Ke dalam tabung sentrifus yang bersih dan kering dimasukan 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 diuapkan. 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 dietilammenium 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 (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	0.899	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 peningkat 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 peningkat penetrasi pada absorpsi transdermal gel diklofenak dietilammonium yang telah dilakukan, menggunakan basis gel dalam pelarut air menunjukan 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 peningkat penetrasi pada absorpsi transdermal gel diklofenak dietilammonium secara *in-vitro* didapatkan 10% etil asetat dapat meningkatkan penentrasi *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 peningkat penetrasi 10% etilasetat pada enam ekor kelinci. Untuk pembanding digunakan gel inovator dan gel diklofenak dietilammonium tanpa penambahan peningkat penetrasi dengan memakai bahan pembentuk gel dan pelarut yang sama. Masing-masing formula gel pembanding juga diperlakukan pada enam ekor kelinci.

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

ditetapkan sebagai dan konsentrasi maksimum 8,174 µg/ml, luas area di bawah kurva 22,972 µg 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^{∞}, C_{maks} dan T_{maks} dari pemakaian gel inovator pada enam ekor kelinci percobaan

Parameter	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)
AUC_0^{∞} µg jam/ml	22.594	26.191	17.347	24.085	19.364	15.246	20.921 ± 4.013
C_{maks} µg/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^{∞}, C_{maks} dan T_{maks} dari pemakaian gel AC.1 pada enam ekor kelinci percobaan

Parameter	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)
AUC_0^{∞} µg.jam/ml	19.718	20.077	16.103	14.188	19.162	17.451	17.772 ± 2.335
C_{maks} µg/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^{∞}, C_{maks} dan T_{maks} dari pemakaian gel AC.1 pada enam ekor kelinci percobaan

Parameter	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)
AUC_0^{∞} µg jam/ml	19.573	22.194	25.130	23.614	23.606	23.715	22.972 ± 1.907
C_{maks} µg/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 µg.jam/ml menjadi 22,972 µg.jam/ml, dan meningkatkan konsentrasi maksimum dari 5,879 µg/ml jadi 8,174 µg/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 Pomises, *Drug Dev. Ind. Pharm.*, 14(2&3), pp. 183-209.

Rahmi, N., G. Agoes, Sasanti T. D., 1996, Pengaruh peningkat Penetrasi pada Absorbsi 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 Pharmacopoeia, 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 Azelaique : 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.