

## Formulasi dan evaluasi transdermal *patch* kalium diklofenak

**Nira Purnamasari<sup>1</sup>, Fikri Alatas<sup>1</sup>, Dolih Gozali<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Program Studi Farmasi Universitas Jenderal Achmad Yani, Jl. Ters. Jenderal Sudirman Cimahi

<sup>2</sup>Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran, Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21, Jatinangor  
Corresponding author e-mail: purnamasarinira@gmail.com

### Abstrak

Kalium diklofenak adalah salah satu obat golongan anti-inflamasi non steroid (AINS) yang memberikan efek samping iritasi pada saluran pencernaan. Tujuan penelitian ini adalah melakukan formulasi dan evaluasi sediaan dengan rute alternatif lain penggunaan kalium diklofenak melalui transdermal *patch*. *Patch* dibuat dengan metode penguapan pelarut. Polivinil pirolidon (PVP) digunakan sebagai polimer untuk pembentukan *patch* transdermal kalium diklofenak dengan dibutil ftalat (DBP) sebagai *plasticizer* dan mentol sebagai peningkat penetrasi. Uji *in vitro* dilakukan dengan alat difusi modifikasi *Franz* dan ditentukan dengan spektroskopi UV-sinar tampak. Kadar zat aktif, berat, ketebalan dan organoleptis dari *patch* juga ditentukan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa rata-rata uji laju difusi sediaan *patch* 1,3884 mg/cm<sup>2</sup> dengan persen permeasi sebesar 8,9 % selama 180 menit.

**Kata Kunci :** Transdermal; *Patch*; kalium diklofenak; mentol.

### **Formulation and Evaluation Patch Transdermal Diclofenac Potassium**

#### *Abstract*

*Diclofenac potassium is one of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) that provides irritating side effects to the digestive tract. The purpose of this study is to formulate and evaluate preparations with alternative routes of using potassium diclofenac through the transdermal patch. Preparation of the matrix patches used the solvent casting method. Polyvinyl pyrrolidone (PVP) was used as a matrix for the formation of transdermal diclofenac potassium patches, dibutyl phthalate (DBP) as the plasticizer and menthol as the permeation enhancer. The in vitro assay was carried out in a modified Franz diffusion cell and the rates of diffusion were determined by UV spectroscopy. The average drug content, thickness, organoleptic, weight uniformity of the matrix patches was also determined. The results showed that the average dosage rate of diffusion test Patch is 1,3884 mg/cm<sup>2</sup> with permeation percentage 8,9 % for 180 minutes.*

**Keywords:** *Transdermal; Patch; diclofenac potassium; menthol*

#### **Pendahuluan**

Salah satu obat yang sering digunakan dengan atau tanpa resep dokter adalah obat anti-inflamasi non steroid (NSAID) (Gan, 2007). Kalium diklofenak menyebabkan iritasi saluran cerna melalui dua mekanisme patofisiologi. Mekanisme pertama adalah dengan menghambat sintesis prostaglandin dalam jaringan tubuh melalui penghambatan

siklooksigenase 1 dan 2 (Evoy, 1999). Siklooksigenase-2 tidak ada dalam keadaan normal, melainkan diinduksi pada keadaan inflamasi sehingga enzim ini meningkat apabila ada proses inflamasi seperti artritis. Siklooksigenase-1 merupakan enzim dengan fungsi sebagai perlindungan mukosa lambung. Akibat dari penghambatan pada siklooksigenase tersebut menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan

(*dyspepsia*, mual, *gastritis*) (kusumawati, 2001). Mekanisme kedua dikarenakan kalium diklofenak merupakan asam lemah, pada waktu pH lambung netral akan terdifusi ke epitel membran sel mukosa. Pada suasana netral, diklofenak akan mengalami reionisasi serta memiliki bentuk lipofobik yang terjebak dan terakumulasi dalam sel, sehingga menyebabkan sel terluka. Selain itu penelitian klinik terbaru menemukan bahwa NSAID menyebabkan cedera mukosa usus kecil. Hal tersebut dari hasil pemeriksaan endoskopi menunjukan NSAID menginduksi kerusakan mukosa termasuk erosi dan ulserasi (Matsui dkk, 2011)

Untuk menghindari efek samping terhadap saluran pencernaan dikarenakan pemberian kalium diklofenak secara oral, maka dibuat rute pemberian yang lain yaitu rute pemberian melalui kulit. Kulit diperkirakan mencapai 16 persen dari total berat badan tubuh (Martini, 2006). Salah satu bentuk sediaan melalui kulit adalah transdermal *patch* yang dapat berpenetrasi ke dalam kulit, untuk mendapatkan efek sistemik. *Patch* dibuat dengan membran khusus agar obat berdifusi perlahan ke dalam kulit (Ramawati, 2009). Oleh karena itu, penelitian ini bertujuan untuk memformulasi dan mengevaluasi secara *in vitro* sediaan transdermal *patch* kalium diklofenak sehingga hasil penelitian dapat memberikan informasi menyeluruh sediaan transdermal *patch* antiinflamasi kalium diklofenak.

## Metode Penelitian

**Bahan** yang digunakan dalam penelitian ini adalah Kalium Diklofenak, Polivinil Piroolidon (PVP), Etil Selulosa, dibutil ftalat, mentol, metil paraben, etanol 95%, natrium dihidrogen fosfat ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ), dinatrium hidrogen fosfat ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ ), aquadest.

**Alat** yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat uji pelepasan modifikasi dari sel difusi (modifikasi sel difusi Franz), timbangan analitik, spektrofotometer UV-sinar tampak, jangka sorong, desikator, *magnetic stirrer* dan alat gelas yang umum digunakan di laboratorium.

**Orientasi Polimer.** *Patch* dibuat dengan metode penguapan pelarut menggunakan variasi polimer, polimer yang digunakan yaitu PVP, etil selulosa dan kombinasi PVP : etil selulosa (3:1). Polimer dilarutkan dalam etanol 5 ml dengan menggunakan *magnetik stirrer* kecepatan lambat selama 15 menit. Kemudian dibutil ftalat dimasukkan ke dalam basis dan dibiarkan beberapa saat, lalu kalium diklofenak dimasukkan agar tercampur secara sempurna, terakhir metil paraben dimasukkan dan diikuti mentol serta sisa etanol hingga homogen yang diaduk selama 15-20 menit. Hasil dari campuran tersebut di tuang ke dalam cetakan dan dibiarkan mengering pada temperatur kamar selama 17 jam, sehingga terbentuk *Patch*. *Patch* yang kering digunting dengan diameter 3 cm di masukkan ke dalam kantung plastik dan disimpan di desikator. Formula tertera pada Tabel 1.

Tabel 1. Orientasi Formula

Formula	Berat		
	F <sub>A</sub>	F <sub>b</sub>	F <sub>c</sub>
PVP	2,5	-	0,625
Etil selulose	-	2,5	1,875
Kalium diklofenak	1,2	1,2	1,2
Dibutil ftalat (30% dari polimer)	0,75	0,75	0,75
Mentol (10% dari polimer)	0,25	0,25	0,25
Metilparaben	0,05	0,05	0,05
Etanol 95%	15 ml	15 ml	15 ml

**Formulasi sediaan.** *Patch* dibuat sama seperti metode pada orientasi polimer, polimer digunakan hasil dari orientasi basis dengan PVP K-30. Formula tercantum pada Tabel 2.

Tabel 2. Formulasi Sediaan Transdermal *Patch* Kalium diklofenak

Formula	Berat (g)
Kalium Diklofenak	1,2
PVP	2,5
Dibutil ftalat (30% dari polimer)	0,75
Mentol (% dari polimer)	0,25
Metilparaben	0,05
Etanol	15 ml

### Evaluasi sediaan

**Pengamatan organoleptis.** *Patch* yang diamati secara organoleptis terdiri dari pengamatan terhadap tekstur, warna dan homogenitas selama 28 hari.

**Penentuan kadar kalium diklofenak dalam sediaan dengan Spektrofotometri UV dengan metode multikompenen.** *Patch* ditimbang dan dilarutkan dalam dapar fosfat 7,4 sebanyak 250 ml kemudian diultrasonik selama 50 menit. Hasil dari proses sebelumnya disaring dan dipipet sebanyak 5 ml serta diencerkan hingga 100 ml lalu diultrasonik kembali selama 10 menit. Untuk menentukan kadar obat di setiap formulasi, *Patch* diukur pada panjang gelombang 255,8 nm dan 276,2 nm dengan spektrofotometri UV melalui metode multikompenen. Absorbansi yang diperoleh dibandingkan dengan kurva kalibrasi, sehingga didapatkan kadar kalium diklofenak dalam sediaan transdermal.

**Berat dari *Patch*.** Tiga *Patch* ditimbang dengan menggunakan timbangan analitik, hasil pengukuran dirata-ratakan serta dihitung standar deviasinya.

**Ketebalan dari *Patch*.** Tiga *Patch* diukur ketebalannya dengan menggunakan jangka sorong, hasil pengukuran dirata-ratakan dan dihitung standar deviasi.

**Uji pelepasan *in vitro* kalium diklofenak dari sediaan.** Uji pelepasan kalium diklofenak menggunakan metode *flow-through* melalui modifikasi dari sel difusi *Franz* yang terdiri dari sel difusi, pompa peristaltik, pengaduk, gelas piala, tangas air penampung reseptor, termometer dan selang diameter 4 mm. Sediaan ditempatkan pada membran yang diimpragnasi dengan cairan spangler dan dibiarkan terjadi proses difusi selama 3 jam dengan suhu  $37 \pm 1$  °C menggunakan cairan reseptor sebanyak 330 ml. Cairan yang digunakan adalah dapar fosfat pH 7,4. Selama proses difusi, cairan tersebut diambil sebanyak 3 ml pada waktu tertentu. Setiap pengambilan dilakukan penggantian cairan dengan larutan dapar fosfat 7,4 sebanyak 3 ml. Pengambilan cuplikan dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, 60, 90, 120 dan

180. Setelah itu absorbansi sampel diukur dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 255,8 nm dan 276,2 nm dengan menggunakan blanko dapar fosfat pH 7,4.

### Hasil dan Pembahasan

*Patch* yang dibuat dengan luas 7,065 cm<sup>2</sup> mengandung kalium diklofenak selama 110 mg. Etanol dipilih sebagai pelarut dikarenakan dapat melarutkan kalium diklofenak dan dibutil ftalat (Sweetman dkk, 2007). Dibutil ftalat digunakan sebagai *plasticizer* untuk memberikan elastisitas pada *Patch* agar tidak mudah rapuh. Dibutil ftalat memiliki bobot molekul yang rendah, sehingga dapat masuk kecelah rantai polimer membentuk film *Patch* dan berinteraksi dengan gugus spesifik pada polimer (gungor dkk, 2012). Mentol ditambahkan sebagai peningkat penetrasi yang dapat mengganggu struktur lemak pada startum korneum, sehingga meningkatkan koefisien difusi obat pada kulit dan memfluidasi rantai alkil ceramid serta meningkatkan jarak struktur membran bilayer pada kulit (rajan dkk, 2010). Metil paraben sebagai pengawet membentuk sediaan yang tahan terhadap mikroorganisme (Rowe, 2006). Selama proses pengadukan dan pembuatan *Patch* dengan *magnetik stirrer*, beaker glass yang digunakan ditutup, agar mencegah terjadinya penguapan pelarut yang digunakan. Orientasi polimer bertujuan untuk memilih polimer terbaik secara organoleptis. Polimer yang digunakan adalah etil selulosa, PVP, dan kombinasi PVP:etil selulosa (Sheth dkk, 2011). Hasil yang diperoleh dari etil selulosa (gambar 1-B) dilihat secara organoleptis berwarna putih susu, karena etil selulosa mengandung sekitar 46-48% gugus etoksil yang dapat larut dalam etanol (JECFA, 2001). Untuk menghasilkan polimer yang jernih sebaiknya digunakan pelarut campuran (80 bagian toluene dan 20 bagian etanol). Tetapi hal tersebut perlu dipertimbangkan karena etil selulosa lebih larut pada pelarut yang cenderung nonpolar dan konstanta dielektrik yang rendah. Sebagaimana yang diketahui bahwa konstanta dielektrik toluene sekitar  $\pm 2$

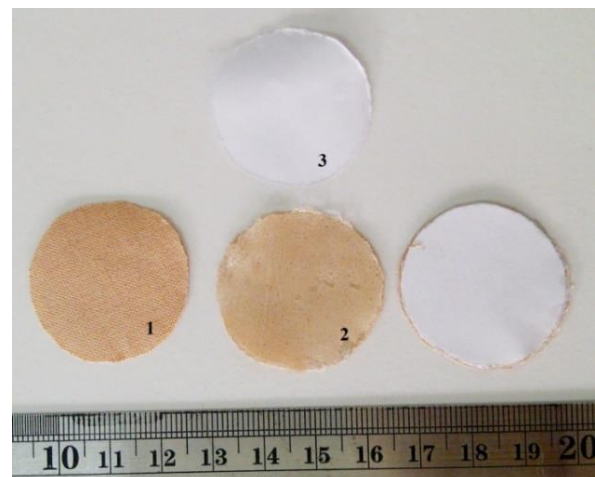
(Mardolcaf, 1992) yang berlawanan dengan kelarutan kalium diklofenak memiliki kecenderungan sedikit larut dalam pelarut non polar. Apabila menggunakan campuran tersebut akan membentuk film etil selulosa yang jernih tetapi kalium diklofenak tetap tidak larut dalam pelarut tersebut, mengakibatkan tersuspensikan dalam film polimer yang tetap menghasilkan film berwarna putih. Pada polimer PVP secara organoleptis berwarna transparan bening karena baik zat aktif dan polimer larut dalam etanol. Kombinasi antara PVP:etil selulosa (1:3) menghasilkan *patch* berwarna putih dan bening serta tidak rata. Kombinasi polimer (gambar 1-C) pada penelitian Rajabalaya, 2008 menyatakan kombinasi tersebut memiliki pelepasan yang paling baik, akan tetapi didapatkan hasil *Patch* yang tidak merata akibat kombinasi polimer tidak dapat saling bercampur. Maka dari itu polimer yang dipilih adalah PVP (gambar 1-A) karena merupakan polimer terbaik yang memberikan warna transparan. Dibawah ini merupakan gambar hasil orientasi polimer yaitu (A) PVP (B) Etil selulosa (C) Kombinasi PVP dan etil selulosa.



Gambar 1. Hasil orientasi formula

Setelah seluruh proses formulasi selesai maka dilakukan evaluasi sediaan *Patch*. Evaluasi terdiri dari organoleptis, berat, ketebalan, kadar dan uji difusi dari *Patch*. Secara organoleptis *Patch* berwarna bening yang dapat ditembus cahaya. Selama 28 hari penyimpanan *patch* tidak mengalami perubahan. Gambar *Patch* kalium diklofenak dapat dilihat pada gambar dua. Uji keseragaman kadar kalium diklofenak bertujuan untuk memastikan dalam satu *Patch* mengandung kadar zat aktif yang sama. Uji ini dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer UV multikomponen dengan persamaan simultan

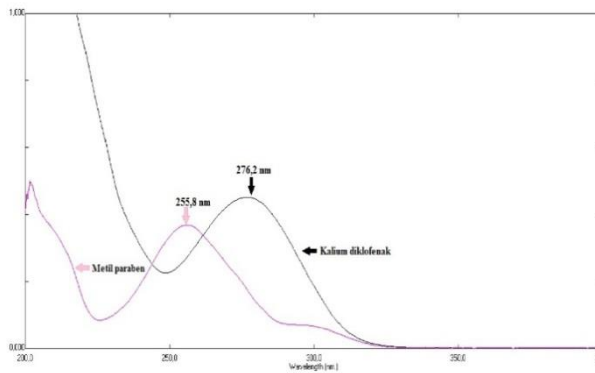
(*vierordt's method*). Kurva spektrum panjang gelombang diklofenak dan metil paraben tertera pada gambar tiga. Metil paraben dapat mengganggu absorbansi kalium diklofenak karena kedua senyawa memiliki serapan dengan wilayah spektrum yang berdekatan yaitu kalium diklofenak pada panjang gelombang maksimum 276,2 nm, dan metil paraben pada panjang gelombang 255,8 nm. Pengukuran metode ini dengan cara mengukur absorbansi senyawa tersebut pada masing-masing panjang gelombang maksimum dan dihitung dengan persamaan matematis. Kelebihan dari metode tersebut adalah cepat, mudah, akurat, sampel yang tidak perlu diekstraksi, memiliki selektivitas yang sedang hingga tinggi, serta dapat diaplikasikan pada kalium diklofenak dan metil paraben karena kedua senyawa ini tidak bereaksi secara kimiawi (Kamal, 2011). Hasil evaluasi *Patch* tertera pada Tabel tiga. Pada hasil kadar tersebut diperoleh bahwa tidak ada kalium diklofenak yang hilang selama pembuatan.



Gambar 2. Hasil organoleptis sediaan *Patch* kalium diklofenak

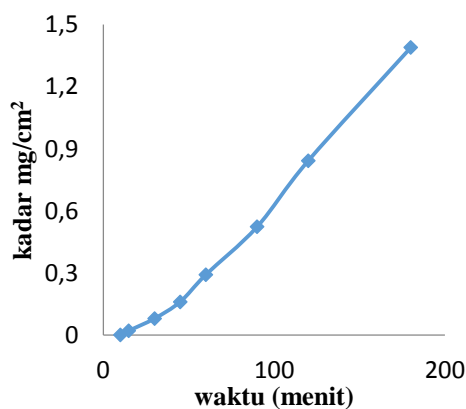
Keterangan :

1. Sediaan *Patch* tampak depan dengan polietilen dan plester
2. Sediaan *Patch* tampak belakang mengandung kalium diklofenak
3. *Realease liner*



Gambar 3. Kurva serapan kalium diklofenak dan metil paraben dalam larutan dapar fosfat pH 7,4

Evaluasi selanjutnya adalah difusi secara *in vitro*, tujuan dilakukan uji laju difusi adalah untuk melihat kemampuan kalium diklofenak berpenetasi sehingga dapat digunakan sebagai alternatif sistem penghantaran obat melalui kulit. Uji difusi dilakukan selama 180 menit dengan menggunakan membran yang telah diimpragmasi dengan cairan spangler. Membran tersebut dianalogikan sebagai lapisan tanduk pada kulit. Menit kelima pertama diperoleh hasil negatif karena pada menit tersebut belum ada kalium diklofenak yang terdifusi. Uji ini dilakukan secara triplo, hasil rata-rata yang diperoleh dari penelitian ini adalah 1,3884 mg/cm<sup>2</sup> dengan persen permeasi sebesar 8,9 % selama 180 menit. Hasil pengujian evaluasi *Patch* dan difusi pada tabel tiga dan tabel empat.



Gambar 4. Grafik hasil pengukuran uji laju difusi sediaan *Patch* kalium diklofenak

Tabel 3. Hasil Evaluasi *Patch* Kalium Diklofenak

Jenis Evaluasi	Formula
Berat (g)	0,5040±0,0240
Ketebalan (cm)	0,077±0,002
Kadar Kalium Diklofenak (%)	97,45±1,18

Tabel 4. Hasil Pengukuran Uji Difusi Sediaan *Patch* Kalium diklofenak

Waktu (menit)	mg/cm <sup>2</sup>	% mg terdifusi
5	-0,0388±0,06	-0,2492±0,4021
10	0,0014±0,00	0,0092±0,0360
15	0,0216±0,01	0,1393±0,0562
30	0,0803±0,03	0,5155±0,2031
45	0,1609±0,01	1,0331±0,1011
60	0,2917±0,01	1,8733±0,0634
90	0,5227±0,03	3,3575±0,2248
120	0,8424±0,06	5,4106±0,3917
180	1,3884±0,12	8,9175±0,8193

### Kesimpulan

Hasil penelitian ini menyimpulkan bahwa *patch* dengan polimer PVP yang secara fisik baik, homogen serta secara uji *in-vitro* mampu menghantarkan kalium diklofenak sebesar 1,3884 mg/cm<sup>2</sup> dengan persentase 8,9% selama 180 menit ke dalam kulit, sehingga dapat digunakan sebagai alternatif untuk menghindari efek samping pada saluran pencernaan.

### Ucapan Terima Kasih

Terimakasih Universitas Jenderal Achmad Yani dan semua pihak yang terkait dengan penelitian ini.

### Daftar Pustaka

- Chien, Y, W, 1987, Transdermal Controlled Systemic Medication, Vol.31, Marcel dekker inc, New York,
- Gan, Sulistia, 2007, Farmakologi dan Terapi, Edisi V, Gaya baru, Jakarta, Hlm 230
- Gungor, sevgi, Sedef Erdal dan Yıldız Özsoy. 2012. Plasticizers in Transdermal Drug Delivery Systems. In tech.
- JECFA (2001). Ethyl Cellulose.
- Kamal, Amira dkk. 2016. A Review On Uv Spectrophotometric Methods For

- Simultaneous Multicomponent Analysis. *ejpmr*, 3(2), 348-360
- Kusumawati, 2002, Penghambatan Siklooksigenase-2: Obat Analgesik Antiinflamasi Non Steroid (AINS) Masa depan, Volume 2(1), MutiaraMedika, Yogyakarta, Hlm 29
- Lahora, Daleshwari, Vandana Chaudhary, Saurabh Kumar Shah, Gaurav Swami Giridhari Chaudhary, Shubhini A, Saraf Giridhari, Chaudhary dan Shubhini A, Saraf, 2011, Terpenes: Natural Skin Penetration Enhancers in Transdermal Drug Delivery System,.
- Mardolcar UV, CA nieto de Castro, FJV Santos. 1992. Dielectric Constant Measurement of Toluene and Benzene. Elsevier Science, 79; 255-264
- Martini, F.H., 2006, Fundamentals of Anatomy and Physiology, 6th ed, Prentice Hall Inc, New Jersey, Hlm 154-163
- Matsui, horofumi dkk. 2011. The pathophysiology of nonsteroidal anti inflammatory drug (NSAID) induced mucosal injuries in stomach and small. *J. Clin. Biochem. Nutr.* | March 2011 | vol. 48 | no. 2 | 107-111
- Mc. Evoy G.K., 1999. America Hospital Formulary Service (AHFS): Drug Information, ASHP, USA, Hlm 1700
- Philips, C.M., Transdermal Delivery of Drugs with Differing Lipophilicities Using Azone Analogs as Dermal Penetration Enhancers, *J,Pharm,Sci*, 1995, Hlm 84(12), 1427-1433
- Rajabalaya, Rajan, Jasmina Khanam dan Arunabha Nanda, 2008, Design of a matrix *Patch* formulation for long-acting permeation of diclofenac potassium, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 2008, 3 (1): 30-39
- Rajan, R., dkk. 2010. Design and in vitro evaluation of chlorpheniramine maleate from different eudragit based matrix patches: Effect of plasticizer and chemical enhancers. *Ars Pharm* 50(4): 177-194.
- Ramawati, D., Medikasi, 2009, Available at: <http://www.unsoed.ac.id/newcmsfak/UserFiles/File/FKIK/medikasi.html>, (diakses pada tanggal 9 Desember 2011, Pukul 20,00 WIB)
- Sheth, Nirav S. dan Rajan B Mistry, 2011, Formulation and evaluation of transdermal *Patches* and to study permeation enhancement effect of eugenol, *Journal of Applied Pharmaceutical Science* 01 (03)
- Sweetman, Sean C., 2007, Martindale: The Complete Drug Reference, 35th edition, Pharmaceutical Press, London, Chicago.