

Formulasi *Patch* Transdermal Natrium Diklofenak Tipe Matriks dengan Kombinasi Polimer HPMC dan Kitosan Serta Peningkat Penetrasi *Transcutol*

Formulation Transdermal Patch of Diclofenac Sodium Matrix Type Using Polimers Combination of HPMC and Chitosan with *Transcutol* as Penetrant Enhancer

¹Syahron Auliya, ²Sani Ega P, M.Si., Apt., ³G. C. Eka Darma, M.Si., Apt.
^{1,2,3}Prodi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Islam Bandung,
Jl. Tamansari No.1 Bandung 40116
email: ¹im.syahronauliya@gmail.com, ²egapriani@gmail.com ³g.c.ekadarma@gmail.com

Abstract. Osteoarthritis is a joint disorder that can cause painful sensations. One therapy for osteoarthritis is using analgesics. Diclofenac sodium is a NSAID that works to inhibit prostaglandin formation. In the use of the oral route, diclofenac sodium undergoes the first-pass effect of 50% and is bound to plasma protein by 99%. Diclofenac sodium has a short half-life (2 hours) which causes a high frequency of oral route use, so reducing patient compliance and high frequency of use will cause stomach damage. To overcome this problem, delivering drugs through patches can be used as an alternative. The purpose of this study was to observe patch characteristics, drug release rate, and drug release kinetics from the five formulas and then determine the optimum formula. The transdermal diclofenac sodium patch made is a matrix type, which is made in 5 different formulations based on variations of the combination of HPMC:Chitosan. Patches are made by a solvent casting method, where the ingredients are dissolved in suitable solvents, mixed, dried and characterized. Results for the five formulas showed good characteristics in terms of organoleptic, thickness, weight, moisture content, moisture uptake, folding endurance, and drug content. The optimum formula is determined by observing the highest flux value, the first formula is the optimum formula with a flux value of 17.138 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{hours}$ are significantly different from the other formulas with $p < 0,05$ and following the orde 0 kinetics release model.

Keywords: Transdermal patch, Diclofenac sodium, Osteoarthritis, Chitosan, HPMC, Glycerin, *Transcutol*.

Abstrak. Osteoarthritis merupakan kelainan sendi yang dapat menimbulkan sensasi nyeri. Salah satu terapi untuk osteoarthritis yaitu menggunakan analgetika. Natrium diklofenak termasuk NSAID yang bekerja menghambat pembentukan prostaglandin. Pada penggunaan rute oral, natrium diklofenak mengalami *first pass effect* sebesar 50% dan terikat protein plasma sebesar 99%. Natrium diklofenak memiliki waktu paruh pendek (2 jam) yang menyebabkan frekuensi penggunaan rute oral tinggi, sehingga menurunkan kepatuhan pasien serta frekuensi penggunaan yang tinggi akan menyebabkan kerusakan lambung. Untuk mengatasi hal tersebut, penghantaran obat melalui *patch* dapat dijadikan alternatif. Tujuan dari penelitian ini adalah mengamati karakteristik *patch*, laju pelepasan obat, dan kinetika pelepasan obat dari kelima formula kemudian ditentukan formula optimumnya. *Patch* transdermal natrium diklofenak yang dibuat adalah tipe matriks yang dibuat dalam 5 formulasi berbeda berdasarkan variasi kombinasi polimer HPMC:Kitosan. *Patch* dibuat dengan metode penguapan pelarut, dimana bahan dilarutkan dalam pelarut yang sesuai, dicampurkan, dikeringkan, dan dikarakterisasi. Hasil pengujian untuk kelima formula menunjukkan karakteristik yang baik dalam hal organoleptik, ketebalan, bobot, kandungan lembab, daya serap lembab, ketahanan lipat, serta kandungan obat. Formula optimum ditentukan dengan mengamati nilai fluks tertinggi, dimana formula 1 merupakan formula optimum dengan nilai fluks 17,138 $\mu\text{g}/\text{cm}^2\cdot\text{Jam}$ yang berbeda bermakna dengan keempat formula lainnya dengan $p < 0,05$ serta mengikuti model pelepasan orde 0.

Kata Kunci: *Patch* transdermal, Natrium diklofenak, Osteoarthritis, Kitosan, HPMC, Gliserin, *Transcutol*.

A. Pendahuluan

Osteoarthritis merupakan suatu kelainan sendi yang ditandai dengan penurunan fungsi kondrosit dan produksi protease yang menyebabkan

degradasi matriks yang mempengaruhi integritas sendi (Sofat *et al.* 2012). Kelainan ini menyebabkan rasa nyeri bahkan kecacatan (Soeroso dkk, 2009). Salah satu terapi untuk mengatasi nyeri

dari osteoarthritis dengan menggunakan analgetika (Fadhilah, 2016). Natrium diklofenak sebagai analgesik termasuk analgetika golongan NSAID yang bekerja dengan cara menghambat pembentukan prostaglandin. Namun jika digunakan secara rute oral terdapat beberapa permasalahan diantaranya mengalami *first pass effect* sebesar 50%, terikat protein plasma 99%, dan waktu paruh yang pendek (2 jam). Dengan waktu paruh yang pendek, maka frekuensi penggunaan obat ini menjadi tinggi (Sweetman, 2009). Sedangkan jika digunakan dalam frekuensi yang tinggi, obat ini akan menyebabkan kerusakan lambung. Atas permasalahan natrium diklofenak melalui rute oral, maka diformulasikan suatu penghantaran obat yang langsung menuju tempat aksi, yaitu *patch* transdermal. *Patch* merupakan sediaan seperti plester yang diaplikasikan pada permukaan tubuh dan memberikan efek terapi (Izhar & John, 2012).

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dalam penelitian ini sebagai berikut: “Bagaimana karakteristik dari sediaan *patch* natrium diklofenak dari variasi polimer yang digunakan? serta bagaimana pengaruh kombinasi polimer yang digunakan terhadap laju pelepasan natrium diklofenak dalam sediaan *patch* transdermal?”. Selanjutnya, tujuan dalam penelitian ini diuraikan dalam pokok-pokok sbb.

1. Untuk mengetahui karakteristik *patch* yang dihasilkan dari campuran polimer yang digunakan.
2. Untuk mengetahui laju pelepasan obat yang dihasilkan dari variasi polimer yang digunakan.

B. Landasan Teori

Osteoarthritis (OA) merupakan penyakit sendi degeneratif yang berjalan secara progresif lambat ditandai dengan

kerusakan tulang rawan sendi dan struktur sendi diarthrodial (Soeroso *et al.*, 2014). Penggunaan tulang rawan yang berlebihan akan mempengaruhi sendi dan menekan tulang rawan termasuk lutut, pinggul, jari, dan daerah tulang belakang bawah sehingga menyebabkan nyeri sendi dan gangguan mobilitas (WHO, 1997). Terapi untuk osteoarthritis dapat dilakukan diantaranya dengan terapi non-farmakologis, terapi farmakologis, dan pembedahan. Salah satu dari terapi farmakologi untuk OA yaitu dengan menggunakan analgetika diantaranya natrium diklofenak (Fadhilah, 2018).

Pada umumnya, dosis oral natrium diklofenak adalah 75-150 mg sehari dalam dosis terbagi. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami *first pass effect* sebesar 40-50%. Walaupun waktu paruh singkat yakni 1-3 jam, natrium diklofenak diakumulasi di cairan sinovial yang menjelaskan efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut. Efek samping dari natrium diklofenak yang lazim adalah mual, muntah, dan tukak lambung (Nalfriadi & Setiabudy, 2007). Maka dari permasalahan natrium diklofenak yang mengalami *first pass effect* kurang lebih 50%, sebabkan tukak lambung dan penggunaan dosis terbagi. Penggunaan dosis terbagi tersebut menyebabkan frekuensi penggunaan dari natrium diklofenak tinggi, sedangkan semakin tinggi frekuensi penggunaan obat akan semakin berkurang tingkat kepatuhan pasien. Upaya yang dapat dilakukan untuk mengatasi berbagai masalah dari natrium diklofenak adalah dibuat menjadi sediaan yang langsung menuju tempat aksi, diantaranya *patch* transdermal (Izhar & John, 2012).

Sistem penghantaran obat transdermal adalah suatu sistem penghantaran obat yang memfasilitasi obat menembus kulit kemudian masuk ke peredaran darah untuk memperoleh

efek sistemik. Pemanfaatan kulit sebagai rute penghantaran obat sistemik sampai saat ini masih belum luas dikomersialkan sebagai alternatif dari pengobatan rute oral (Agoes, 2008). *Patch* transdermal adalah bentuk sediaan seperti plester yang ditempelkan pada kulit serta menghantarkan dosis pengobatan yang spesifik melewati kulit menuju peredaran darah. *Patch* transdermal dibuat menggunakan campuran polimer yang dapat mengontrol kecepatan pelepasan obat yang terkandung dalam sistem matriks *patch* yang dapat melewati kulit dan masuk ke peredaran darah (Patel *et al.*, 2012). Metode yang efektif untuk pembuatan *patch* dalam skala laboratorium yaitu *solvent casting*. Metode *solvent casting* terdiri dari 6 langkah diantaranya: pembuatan larutan cetak, penghilangan molekul udara, pemindahan larutan kedalam cetakan, pengeringan, pemotongan *patch* dan pengemasan (Sharma *et al.*, 2012).

Komponen yang digunakan dalam *patch* transdermal diantaranya: bahan obat, polimer, *plasticizer*, dan peningkat penetrasi. Polimer digunakan untuk mengendalikan laju pelepasan obat, *plasticizer* digunakan agar *patch* yang dihasilkan tidak kaku, dan peningkat penetrasi digunakan agar obat dapat menembus melewati stratum korneum (Watkinson, 2012; Patel *et al.*, 2012; Alexander, 2012).

C. Metodologi Penelitian

Penelitian ini dilakukan secara eksperimental yang meliputi formulasi sediaan *patch*, pembuatan larutan cetak, karakterisasi *patch*, uji penetrasi secara *in vitro*, dan penentuan kinetika pelepasan obat. Polimer yang digunakan adalah kombinasi kitosan dan HPMC dengan *plasticizer* gliserin serta peningkat penetrasi *transcutol*. Kombinasi polimer kitosan dan HPMC dibuat dengan beberapa variasi perbandingan yaitu (1:1, 1:2, 1:3, 2:1 dan 3:1). *Patch* yang dibuat yaitu tipe matriks dengan metode

penguapan pelarut. *Patch* yang sudah dibuat lalu dikarakterisasi berdasarkan beberapa serangkaian pengujian diantaranya karakteristik *patch* secara organoleptik meliputi (bau, warna, dan tekstur permukaan), ketebalan, bobot, kandungan lembab, daya serap lembab, ketahanan lipat dan kandungan obat. Pengujian secara *in vitro* dilakukan dengan menggunakan alat sel difusi Franz menggunakan membran HT *Tuffryn*. Data yang diperoleh dari uji penetrasi kemudian ditentukan nilai fluks dan model kinetika pelepasan obatnya berdasarkan orde 0, orde 1 dan Higuchi. Seluruh data hasil evaluasi yang diperoleh dianalisis untuk penentuan formula optimum. Formula optimum kemudian diaplikasikan ke *backing film tegaderm 3M*.

D. Hasil Penelitian dan Pembahasan

Tabel 1. Formula umum *patch*

Formula	1	2	3	4	5
Na. Diklofenak (mg)	20	20	20	20	20
Kitosan (mg)	500	666	750	334	250
HPMC (mg)	500	334	250	666	750
Gliserin (mg)	1000	1000	1000	1000	1000
<i>Transcutol</i> (mg)	1000	1000	1000	1000	1000

Keterangan: bobot per *patch* 75 mg

Penelitian ini memformulasikan *patch* transdermal untuk penghantaran sistemik. *Patch* terdiri dari dua lapisan yaitu lapisan pertama yang dibuat menggunakan kombinasi polimer HPMC dan kitosan yang mengandung obat dan lapisan kedua adalah *backing film Tegaderm* untuk melindungi dan memastikan lapisan *patch* agar tetap menempel pada lokasi kerja. Zat aktif yang digunakan adalah natrium diklofenak dengan kadar pada setiap formula sebanyak 2% b/b polimer kering. Lapisan utama dibuat menggunakan kombinasi polimer sebanyak 1000 mg dalam 5 variasi perbandingan konsentrasi berbeda yaitu kitosan:HPMC berturut-

turut adalah 1:1 (F1), 2:1 (F2), 3:1 (F3), 1:2 (F4), dan 1:3 (F5). Penggunaan gliserin dengan kadar sama banyak dari bobot polimer kering sebagai *plasticizer* didasarkan atas proses optimasi yang telah dilakukan sebelumnya, dimana *patch* yang dihasilkan memiliki kelenturan yang baik, sifat permukaan yang halus, dan mudah dilepaskan dari cetakan. Sedangkan pemilihan *transcutol* yang juga sama banyak dengan bobot polimer kering sebagai peningkat penetrasi didasarkan juga pada optimasi sebelumnya. Pembuatan *patch* dilakukan dengan metode *solvent casting*. *Solvent casting* adalah teknik pencetakan *patch* yang setiap komponen dilarutkan dahulu dalam pelarut yang sesuai, kemudian dicampur dan dicetak pada suhu tertentu. Berdasarkan kelarutan bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi maka digunakan asam asetat untuk mengembangkan kitosan, etanol 96% untuk melarutkan natrium diklofenak, dan aquadest untuk mengembangkan HPMC dan mengencerkan campuran.

Patch natrium diklofenak dibuat dengan mencampurkan seluruh bahan yang telah dilarutkan, kemudian diaduk dengan *mixer* pada kecepatan 500 rpm selama 30 menit dan dituangkan kedalam cawan petri untuk dicetak. Sebelumnya, cawan petri pada permukaan bagian dalamnya diolesi oleh gliserin sehingga ketika *patch* kering akan mudah untuk dilepaskan dari cetakan. *Patch* yang dimaksudkan akan dibuat dengan diameter 1,4 cm dan memiliki bobot 75 mg per luas permukaan 1,5386 cm², bobot yang didapatkan merupakan orientasi yang dilakukan sebelumnya. *Patch* yang sudah kering kemudian dilakukan serangkaian evaluasi.

Tabel 2. Hasil Pengujian Organoleptik

Formula	Warna	Bau	Tekstur Permukaan
1	Kuning	Bau khas lemah	Rata dan halus
2	Kuning	Bau khas lemah	Rata dan halus
3	Kuning	Bau khas lemah	Rata dan halus
4	Kuning	Bau khas lemah	Rata dan halus
5	Kuning	Bau khas lemah	Rata dan halus

Pengamatan organoleptik yang dilakukan meliputi warna, bau, dan tekstur permukaan. Hasil pengamatan organoleptik menunjukkan bahwa *patch* yang dihasilkan pada kelima formula berwarna kuning, berbau khas lemah asam asetat dan memiliki tekstur permukaan yang halus.

Tabel 3. Hasil Pengujian Ketebalan *Patch*

Formula	Ketebalan <i>Patch</i> (cm)			Rata-rata (cm) ± SD	Koefisien Variasi (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3		
1	0,03	0,03	0,03	0,03 ± 0	0
2	0,03	0,03	0,03	0,03 ± 0	0
3	0,03	0,03	0,03	0,03 ± 0	0
4	0,031	0,031	0,031	0,031 ± 0	0
5	0,032	0,032	0,032	0,032 ± 0	0

Pengujian ketebalan dilakukan dengan menggunakan mikrometer sekrup pada tiga titik yang berbeda, kemudian dihitung rata-ratanya. Hasil pengujian ketebalan menunjukkan bahwa formula 5 merupakan formula dengan nilai ketebalan yang paling tinggi yaitu 0,032 cm. Hasil tersebut berkaitan dengan sifat fisika kimia HPMC yang dapat mengembang jika kontak dengan kelembaban, dimana pada formula 5 merupakan formula dengan kandungan HPMC paling tinggi (Rowe et al., 2009). Menurut Sari (2017), syarat ketebalan *patch* tidak melebihi 20 mm dan nilai koefisien variasi tidak melebihi 5%. Dengan demikian kelima formula dikatakan memenuhi persyaratan ketebalan.

Tabel 4. Hasil Pengujian Bobot *Patch*

Formula	Bobot (mg)					Rata-rata (mg) ± SD	Koefisien Variasi (%)
	Patch 1	Patch 2	Patch 3	Patch 4	Patch 5		
1	73	72	72	72,3	73,3	72,52 ± 0,997	0,823
2	73,2	73,8	72	72	72,2	72,64 ± 0,817	1,125
3	72	73,4	72	73	72,8	72,64 ± 0,623	0,858
4	73	73	73,4	73,1	73,1	73,12 ± 0,164	0,224
5	74	73,8	73,4	73	73	73,44 ± 0,39	0,531

Pengujian bobot dilakukan dengan menimbang 5 *patch* yang dipilih secara acak kemudian dihitung rata-ratanya. Hasil dari pengujian bobot menunjukkan bahwa bobot rata-rata dari masing-masing *patch* berkisar antara 72,52 mg sampai 73,44 mg. Kurangnya bobot sediaan dari yang direncanakan dikarenakan adanya bahan yang tertinggal selama proses pencampuran dan penuangan ke dalam cetakan. Adanya variasi bobot dari sediaan juga dipengaruhi oleh sifat fisika kimia polimer yang digunakan (Togatrop, 2018). Menurut Sari (2017), *patch* dikatakan memenuhi keseragaman bobot jika nilai koefisien variasi tidak melebihi 2%. Dari data yang didapat, untuk semua formula dinyatakan seragam dan memenuhi persyaratan karena nilai koefisien variasi tidak melebihi 2%.

Tabel 5. Hasil Pengujian Kandungan Lembab

Formula	% Kandungan Lembab			Rata-rata (%) ± SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
1	7	4,5	4,1	5,2 ± 1,57
2	5,4	4	4	4,47 ± 0,8
3	4,1	2,6	2,7	3,1 ± 0,84
4	8,2	7,2	6,8	7,4 ± 0,72
5	8,1	7,9	8,2	8 ± 0,15

Pengujian kandungan lembab dilakukan dengan alat desikator yang terdapat silika gel didalamnya, selisih antara bobot sebelum dan setelah disimpan dalam desikator selama 24 jam dihitung untuk menentukan kandungan lembab. Kandungan air yang terlalu kecil menyebabkan *patch* mudah rapuh, sedangkan jika terlalu tinggi

menyebabkan ketahanan lipatnya menjadi buruk. Menurut Sari (2017), kandungan air yang baik adalah dalam rentang 1-10%. Hasil pengujian kandungan lembab untuk kelima *patch* memenuhi persyaratan.

Tabel 6. Hasil Pengujian Daya Serap Lembab

Formula	% Daya Serap Lembab			Rata-rata (%) ± SD
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3	
1	0,45	0,29	0,43	0,39 ± 0,087
2	0,14	0,14	0,28	0,19 ± 0,08
3	0,14	0,14	0,28	0,19 ± 0,08
4	0,45	0,29	0,59	0,44 ± 0,15
5	0,74	0,59	0,74	0,69 ± 0,086

Pengujian daya serap lembab dengan cara menghitung selisih bobot *patch* sesaat setelah diuji kandungan lembabnya dan setelah dibiarkan pada suhu ruangan selama 24 jam. Dari hasil pengujian, dapat dijelaskan bahwa semakin tinggi kandungan HPMC pada suatu formula maka daya serap lembab akan semakin tinggi pula, hal ini didasarkan pada kemampuan higroskopisitas HPMC yang lebih besar jika dibandingkan dengan kitosan (Ningsi dkk., 2015). Menurut Sari (2017), syarat dari daya serap kelembaban tidak melebihi 10%. Kelima formula dikatakan memenuhi persyaratan dikarenakan daya serap lembab tidak ada yang melebihi 10%.

Tabel 7. Hasil Pengujian Ketahanan Lipat

Formula	Ketahanan Lipat		
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3
1	> 300 kali	> 300 kali	> 300 kali
2	> 300 kali	> 300 kali	> 300 kali
3	> 300 kali	> 300 kali	> 300 kali
4	> 300 kali	> 300 kali	> 300 kali
5	> 300 kali	> 300 kali	> 300 kali

Pengujian ketahanan lipat dilakukan dengan melipat berkali-kali ditempat yang sama hingga *patch* tersebut patah. Kelima formula menunjukkan ketahanan lipat yang baik, ditandai dengan ketahanan lipatnya yang lebih dari

300 kali pelipatan di tempat yang sama. Hal tersebut dikarenakan kombinasi polimer yang digunakan yaitu HPMC dan kitosan yang jika dikombinasikan akan meningkatkan *tensile strength* dan *folding endurance* yang baik (Kandavilli 2002).

Tabel 8. Hasil Pengujian Kandungan Obat Dalam *Patch*

Formula	Kadar Natrium Diklofenak (%)			Rata-rata (%) ± SD	Koefisien Variasi (%)
	Replikasi 1	Replikasi 2	Replikasi 3		
1	96,56	96,56	96,925	96,682 ± 0,211	0,218
2	96,56	96,325	96,559	96,481 ± 0,135	0,14
3	96,352	96,352	96,559	96,421 ± 0,119	0,123
4	96,062	96,64	96,269	96,324 ± 0,292	0,303
5	96,744	96,529	96,171	96,481 ± 0,289	0,299

Pengujian kandungan obat dilakukan dengan mengekstraksi *patch* kemudian difiltrasi, kemudian diukur serapannya dengan menggunakan spektrofotometer. Dari hasil pengujian kandungan natrium diklofenak dalam *patch*, hasil yang didapat adalah F1>F2=F5>F3>F4. Menurut *American Pre-Veternary Medical Assosiation*, untuk jumlah komponen terukur dalam sampel antara 1-10% dengan tingkat presisinya ≤ 2% dikatakan masuk dalam persyaratan. Sehingga kelima formula tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan keseragaman kandungan.

Tabel 9. Hasil Pengujian Obat Yang Terpenetrasi

Waktu (menit)	Rata-rata % Kumulatif yang Terpenetrasi				
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4	Formula 5
60	9,949	13,414	10,064	10,72	10,113
120	25,268	24,508	20,166	21,014	20,692
180	34,418	36,76	30,071	27,565	27,149
240	45,771	43,384	38,205	38,399	38,624
300	56,16	49,68	45,707	46,938	46,869
360	72,098	57,594	52,209	53,866	53,199

Pengujian penetrasi dilakukan menggunakan alat sel difusi Franz, dilakukan pengujian selama 6 jam dan tiap 1 jam diambil sampel dari kompartemen akseptor kemudian diukur serapannya dengan spektrofotometer. Cairan yang diambil pada kompartemen

akseptor kemudian diganti dengan cairan yang baru dengan jumlah yang sama. Dari data yang diperoleh, kumulatif obat yang terpenetrasi dari yang terbesar hingga yang terkecil pada jam ke 6 adalah: F1>F2>F4>F5>F3. Jumlah obat yang terpenetrasi didasarkan pada sifat matriks yang terbentuk dari variasi perbandingan polimer yang digunakan. Kitosan mengandung gugus amina yang memberikan kontribusi kation, sedangkan HPMC memiliki gugus hidroksi yang memberikan kontribusi anion. Pada formula 1 menggunakan campuran polimer yang sama banyak sehingga jumlah anion dan kation yang bereaksi dalam jumlah yang sama banyak pula, dan juga karakteristik pori dari HPMC yang terbentuk dengan ukuran yang sesuai. Sedangkan pada formula lainnya, terdapat kelebihan gugus anion maupun kation yang dimana mempengaruhi karakteristik pelepasan obat yang dihasilkan. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Ningsi dkk. (2015).

Tabel 10. Nilai Fluks

Formula	Fluks rata-rata (µg/cm ² .jam)
1	17,138
2	16,864
3	14,441
4	14,426
5	14,374

Fluks dapat ditentukan dengan menghitung nilai slop dari kumulatif obat yang terpenetrasi (y) dan waktu (x), nilai b merupakan laju pelepasan obat (Sinko, 2011). Formula 1 merupakan formula dengan nilai fluks tertinggi, dimana pada formula 1 karakteristik matriks *patch* yang terbentuk terdapat pori dengan ukuran yang sesuai sehingga mekanisme erosi berjalan dengan baik dan juga menurut Sutriyo (2005), mekanisme difusi obat melewati matriks tidak terhalang oleh jumlah pori yang terlalu banyak. Jumlah HPMC pada formula mempengaruhi laju pelepasan obat karena HPMC jika kontak dengan

kelembaban udara akan membentuk sawar gel yang justru menghalangi laju pelepasan obat.

Tabel 11. Hasil Kinetika Pelepasan Obat

Formula	Nilai r^2		
	Orde 0	Orde 1	Higuchi
1	0,993	0,904	0,978
2	0,981	0,885	0,996
3	0,992	0,906	0,997
4	0,996	0,933	0,986
5	0,993	0,923	0,987

Kinetika pelepasan obat jelaskan model pelepasan obat yang dihasilkan dari suatu sistem matriks. Hasil menunjukkan terdapat dua model pelepasan, yaitu orde 0 untuk (F1, F4, dan F5) dan model Higuchi untuk (F2 dan F3). Untuk formula yang mengikuti orde 0, dikarenakan kandungan polimer HPMC yang lebih tinggi dibandingkan kitosan. Polimer HPMC dapat mengembang dan membentuk pori sehingga laju pelepasan didominasi oleh mekanisme erosi matriks. Sedangkan untuk formula yang mengikuti model Higuchi dikarenakan kandungan kitosan yang tinggi dalam formula tersebut, dimana kitosan tidak membentuk sawar gel dan juga tidak membentuk pori sehingga mekanisme laju pelepasan obat didominasi oleh difusi melewati matriks (Ningsi dkk., 2015).

E. Kesimpulan

Berdasarkan pembahasan dalam penelitian ini, peneliti menyimpulkan beberapa hasil penelitian sebagai berikut:

1. Sediaan *patch* natrium diklofenak pada kelima formula memiliki karakteristik yang baik dalam hal karakteristik organoleptik, ketebalan, bobot, kandungan lembab, daya serap lembab, ketahanan lipat, dan kandungan obat.
2. Variasi jumlah polimer yang digunakan mempengaruhi laju

pelepasan obat. Formula *patch* pada perbandingan polimer kitosan : HPMC (1:1) memiliki nilai kumulatif terpenetrasi dan nilai fluks tertinggi dibandingkan dengan keempat formula lainnya. Dimana berdasarkan statistik nilainya berbeda secara signifikan dengan nilai $p < 0,05$.

F. Saran

Saran dari penelitian ini adalah dilakukan penelitian lanjutan mengenai pengamatan laju pelepasan obat jika menggunakan kombinasi polimer hidrofil dan hidrofob.

Daftar Pustaka

- Agoes, G. (2008). *Sistem Penghantaran Obat Pelepasan Terkendali*. Bandung: ITB Press. Hlm. 33, 93.
- Alexander, A., Dwivedi, S., Giri, T.K., Saraf, S., dan Tripathi, D.K. (2012). Approaches for breaking the barriers of drug permeation through transdermal drug delivery. *Journal of Controlled Release*, 164: 26-40.
- Fadhilah, R.N. (2016). Studi Penggunaan Obat Pada Pasien Osteoarthritis. *Skripsi Sarjana Farmasi. Universitas Airlangga*. Hlm. 13-26.
- Izhar, A.S., John, P. (2012). Buccal Mucoadhesive Based Drug Delivery Devices. *World Journal of Pharmaceutical Research* Vol 1(3). P. 548-575.
- Kandavilli, S., Nair, V., dan Panchagnula, R. (2002). Polimer in Transdermal Drug Delivery System. *Pharmaceutical Technology Education and Research*.
- Nalfriadi dan Rianto Setiabudy (Ed). (2007). *Farmakologi dan Terapi*.

- Edisi kelima. Departemen Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran UI. Jakarta: Gaya Baru. Hlm. 240.
- Ningsi, S., Putrianti, N. dan Wahyuni, D. (2015). Formulasi, Karakterisasi dan Uji Penetrasi In-Vitro Patch Ekstrak Biji Kopi Robusta (*Coffea canephora*) Sebagai Sediaan Anti Selulit. *Jurnal Farmasi, FIK UINAM Vol 2(3)*.
- Patel, H., Patel, U., Bhimani, B., Daslaniya, D., dan Patel, G. (2012). Transdermal Drug Delivery System As Prominent Dosage Forms for the Highly Lipophilic Drugs. *Review Article International Journal of Pharmaceutical Bio-Science* 1(3): 42–65.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J. dan Quinn, M.E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Exipient*. Edisi keenam. London: Pharmaseutical Press and American Pharmacist Assosiation.
- Sari, E.N. (2017). Optimasi Formula Gingival Mucoadhesive Patch Ekstrak Etil Asetat Daun Gambir (*Uncaria gambir Roxb.*) Kombinasi Polimer Kitosan dan PVP K-30 Menggunakan Desain Faktorial. *Skripsi Sarjana Farmasi. Universitas Sriwijaya*. Hlm. 46-47.
- Sharma, G.K., P.K. Sharma dan Mayank, B. (2012). Oral Mucoadhesive Drug Delivery System: A Review. *Pharma Science Monitor An Int J Pharm Sci*. Vol. 3: Hlm. 32.
- Sinko, P.J. (2011). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaseutical Science* (6th ed.). Cina: Lippicont Williams & Wilkins. Hlm. 355, 469.
- Sutriyo, J.D., Rosari, I. (2005). Perbandingan Pelepasan Propanolol Hidroklorida dari Matriks Kitosan, Etil Selulosa (EC), dan Hidroksi Propil Metil Selulosa (HPMC). *Majalah Ilmu Kefarmasian* vol 2(3): 145-153.
- Soeroso, J., Isbagio, H., Kalim, H., Broto, R., Pramudiyo, R. (2009). *Osteoarthritis, Buku Ajar Ilmu Penyakit Dalam*. Edisi pertama. Internal Publishing. Jakarta. Hlm. 2539-2549.
- Sofat, N., Robertson, S.D., Hermansson, M., Jones, J., Mitchell, P., Wait, R. (2012). Tenascin-C Fragments are Endogenous Inducers of Cartilage Arikunto, Suharsimi. 2006. *Prosedur Penelitian Suatu Pendekatan Praktek*. Jakarta: Rineka Cipta.
- Sweetman, S.C. (Ed.) (2009). *Martindale: the complete drug reference*. Edisi ke-36. Great Britain: *The Pharmaceutical Press*. Hal. 44-46.
- Togatrop, B. (2018). Pengaruh Variasi Campuran Polimer Dengan Enhancer Asam Oleat Terhadap Pelepasan Nifedipin Dari Matriks *Patch* Transdermal Secara *In Vitro* dan *In Vivo*. *Tesis Magister Farmasi. Universitas Sumatera Utara*. Hlm. 46-47.
- Watkinson, A.C. (2012). *Transdermal and Topical Drug Delivery: Principles and Practice*. Hlm. 357-366.
- WHO (1997). *The World Health Report 1997: Conquering Suffering, Enriching Humanity*. *World Health Organization*. Geneva: World Health Generation.