

**PENGARUH KONSENTRASI MENTOL SEBAGAI *PENETRANT ENHANCER* TERHADAP SEDIAAN GEL SODIUM DIKLOFENAK**

***THE EFFECT OF MENTHOL CONCENTRATION AS A PENETRANT ENHANCER ON DICLAFENAC SODIUM GEL PREPARATION***

**Novia Maulina<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup>*Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan dan Ilmu Kesehatan, Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim Malang, Indonesia*

*\*Email Corresponding: [novia.maulina@uin-malang.ac.id](mailto:novia.maulina@uin-malang.ac.id)*

**Submitted: 7 July 2022**

**Revised: 26 July 2022**

**Accepted: 26 July 2022**

**ABSTRAK**

Sodium diklofenak adalah satu obat golongan NSAID non selektif dengan koefisien partisi sebesar 13,4, yang membuat penetrasi pada stratum korneum kurang optimal. Sehingga diperlukan bahan yang dapat membantu dalam meningkatkan penetrasi, salah satunya ialah dengan menambahkan *penetrant enhancer*. Tujuan dari penelitian ini untuk melihat pengaruh penambahan mentol sebagai *penetrant enhancer* dengan kadar 0; 0,5; 0,75; 1% terhadap sediaan gel sodium diklofenak pada uji penetrasi metode sel difusi Franz. Uji sediaan dilakukan dengan metode sel difusi Franz pada membran kulit tikus Wistar jantan bagian abdomen. Uji statistik *one way ANOVA* ( $P < 0.05$ ) menunjukkan bahwa penambahan mentol 0; 0,5; 0,75; 1% tidak ada pengaruh pada nilai fluks sediaan dan permeabilitas membran. Formula I, II, III, dan IV tidak berpengaruh terhadap nilai fluks sodium diklofenak dan permeabilitas membran.

**Kata kunci** : Sodium diklofenak, carbomer-940, mentol, uji penetrasi

**ABSTRACT**

*Diclofenac sodium is a non-selective NSAID with a partition value of 13.4, making stratum corneum penetration less than optimum. As a result, we require materials that can aid in penetration, one of which is the addition of a penetrant enhancer. The goal of this study was to examine what effect adding menthol as a penetrant enhancer at a concentration of 0; 0.5; 0.75; 1 percent of the diclofenac sodium gel preparation had in the Franz diffusion cell method penetration test. The Franz diffusion cell method was used to prepare the skin membranes of male Wistar rats on the abdomen. A one-way ANOVA statistical test ( $P < 0.05$ ) revealed that menthol additions of 0; 0.5; 0.75; and 1% had no effect on the preparation's flux value or membrane permeability. Formulas I, II, III, and IV did not change the flow of diclofenac sodium and the permeability of the membrane.*

**Keywords**: Diclofenac sodium, carbomer-940, menthol, penetration test

**PENDAHULUAN**

Salah satu obat golongan *non steroidal anti inflamasi* (NSAID) non selektif yang biasa digunakan untuk mengobati migrain dan secara efektif mampu mengatasi nyeri pada keadaan osteoarthritis adalah sodium diklofenak (Hutauruk dkk., 2014; Isnenia, 2019). Sodium diklofenak akan diabsorpsi di saluran cerna secara cepat dan lengkap, dan mengalami *first pass metabolism* akibat memiliki bioavailabilitas  $\pm 55\%$ . Pemakaian jangka waktu yang

panjang untuk sodium diklofenak dapat menyebabkan iritasi mukosa gastrointestinal sampai dengan tukak peptik (Hutauruk dkk., 2014; Parhan & Gulo, 2019; Raehana, 2021).

Penggunaan obat secara parenteral, dapat menimbulkan rasa nyeri dan pendarahan sampai kerusakan saraf serta infeksi dan memerlukan bantuan tenaga medis untuk pengaplikasiannya (Tambunan & Wulandari, 2014). Pada pemakaian rektal sering menimbulkan iritasi dan rasa tidak nyaman saat digunakan (Aulton, 1988). Untuk mengatasi permasalahan di atas, sodium diklofenak dibuat dalam sediaan topikal. Sediaan topikal dengan bahan aktif sodium diklofenak biasa digunakan pada konsentrasi 1% (Gaddam & Aukunuru, 2010; Anggraeni dkk., 2012; Mohammed dkk., 2019).

Gel merupakan salah satu bentuk sediaan topikal, gel adalah sediaan semi solid terdiri dari suspensi yang dibuat dari molekul organik yang besar maupun partikel anorganik yang kecil, terpenetrasi oleh suatu cairan (Sayuti, 2015; Megawati & Tacobus, 2019). Keuntungan dari sediaan gel di antaranya mudah digunakan, tidak menimbulkan bekas di kulit, dan menimbulkan efek yang menyejukkan (Anggraeni dkk., 2012).

Koefisien partisi dari sodium diklofenak sebesar 13,4 (O'neil dkk., 2001; Anggraeni dkk., 2012; Maulina, 2021), sehingga penetrasi dalam menembus kulit kurang baik dikarenakan nilai koefisien partisi tersebut cenderung bersifat lipofil yang kurang maksimal dalam melewati stratum korneum (Bhal, 2007; Sweetman, 2009; Anggraeni dkk., 2012; Hendradi dkk., 2012). Solusi dari hal tersebut ialah menambahkan bahan yang dapat membantu dalam meningkatkan penetrasi bahan obat ke dalam kulit, biasa disebut *penetrant enhancer*. Mentol dengan konsentrasi 0,05-10% dapat digunakan sebagai enhancer (Rowe, 2003). Mentol dapat meningkatkan partisi obat ke stratum korneum, selain itu dapat memodifikasi susunan membran lipid secara reversibel sehingga obat dapat berpenetrasi melalui *barrier* stratum korneum kulit dengan lebih optimal (Aqil dkk., 2007). Penambahan mentol dimungkinkan akan berpengaruh terhadap penetrasi obat ke kulit pada sediaan gel. Pada penelitian sebelumnya sudah dilakukan uji penetrasi sediaan gel sodium diklofenak menggunakan konsentrasi 0,1;0,3;0,5% sebagai *penetrant enhancer*, tetapi penelitian tersebut memberikan hasil yang optimal (Setianingrum, 2010), maka dari itu perlu pengujian pengaruh konsentrasi mentol sebagai *penetrant enhancer* yang dengan konsentrasi lain pada sediaan gel sodium diklofenak. Penelitian ini bertujuan untuk menentukan laju pelepasan (fluks) sodium diklofenak dalam basis gel dengan penambahan mentol 0%, 0,5%, 0,75%, dan 1%.

## METODE PENELITIAN

### Bahan

Penelitian ini menggunakan bahan seperti membran kulit tikus Wistar jantan bagian abdomen, Sodium Diklofenak (Dexa Medika), Mentol (E. Merck), Gliserin (Sigma), Trietanolamin (Sigma), na-EDTA (Sigma), Nipagin (Sigma), Metanol p.a. (E. Merck), Etanol 96% p.a. (E. Merck), Kalium Bromida p.a. (E. Merck), Kalium Klorida p.a. (E. Merck), Sodium Klorida p.a. (E. Merck), Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>.12H<sub>2</sub>O p.a. (E. Merck), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> p.a. (E. Merck), Air Bebas CO<sup>2</sup> (Dianum), dan Isopropil Miristat (E. Merck).

### Alat

Penelitian ini menggunakan alat seperti alat-alat gelas, *Termobath*, *Viscometer Cup* and *bob* VT-04, pH meter Schott Glass Mainz tipe CG 842, Mikroskop *Olympus CX-21*, Neraca Analitik *Sartorius*, dan *Apparatus 5-Paddle Over Disk*.

### Prosedur Penelitian

#### 1. Pembuatan Gel Sodium Diklofenak

Formula gel terdiri dari bahan-bahan yang dapat dilihat pada Tabel I. Diawali dengan membuat basis sediaan gel sodium diklofenak, carbomer-940 digerus kemudian didispersikan pada aqua bebas CO<sup>2</sup>. Basis yang telah dibuat didiamkan sampai mengembang, kemudian ditambahkan TEA sampai pH basis menjadi 6-7 dan diaduk sampai terbentuk massa gel. Ditimbang bahan lainnya seperti Na-EDTA, mentol dan

nipagin. Mentol dilarutkan dalam etanol 95% sedangkan nipagin dan Na-EDTA dilarutkan dalam aqua bebas CO<sup>2</sup>. Sodium diklofenak digerus dan dibasahi menggunakan gliserin. Na-EDTA, mentol, nipagin dan sodium diklofenak dicampurkan ke dalam basis gel. Kemudian ditambahkan aqua bebas CO<sup>2</sup> yang masih tersisa dan diaduk sampai homogen.

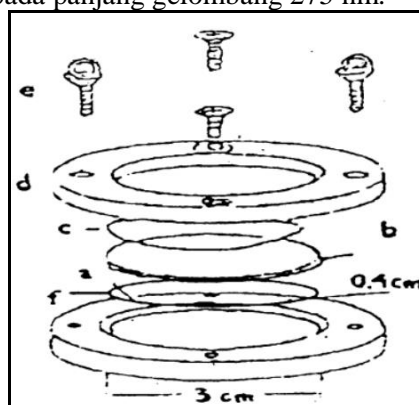
**Tabel I. Formula Sediaan Gel Sodium Diklofenak**

Bahan	Fungsi	Konsentrasi (%)			
		Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Diklofenak Na	Bahan Aktif	1	1	1	1
Carbomer	<i>Gelling agent</i>	1	1	1	1
Trietanolamine	Basa Penetral	1,5	1,5	1,5	1,5
Gliserin	<i>Wetting Agent</i>	5	5	5	5
Nipagin	Pengawet	0,05	0,05	0,05	0,05
Na-EDTA	<i>Chelating agent</i>	0,05	0,05	0,05	0,05
Mentol	<i>Penetrant Enhancer</i>	0	0,5	0,75	1
Etanol 95%	Pelarut	1	1	1	1
Aquadest ad	Pembawa	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

## 2. Uji Penetrasi Gel Sodium Diklofenak

Uji penetrasi menggunakan metode sel difusi Franz, dilakukan pada membran kulit tikus Wistar jantan bagian abdomen, dengan kriteria luas area difusi 0,2 – 2 cm<sup>2</sup>, volume kompartemen reseptor 5 mL, larutan dapar fosfat salin pada pH 7,4 ± 0,05, dikarenakan pH ini menyerupai cairan biologis tubuh manusia (Sugiyati dkk., 2015) dan suhu 37 ± 0,5 °C, suhu ini mirip dengan suhu tubuh normal pada manusia, dan dijaga konstan selama perlakuan karena perubahan suhu akan memengaruhi penetrasi sediaan (Sugiyati dkk., 2015). Tikus yang dipakai sebelumnya telah mendapat surat keterangan lolos kaji etik (*ethical approval*) dari Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga Surabaya, dengan nomor 37/EC/KEPK/FKUA/2010, kemudian dikorbankan untuk diambil kulit abdomen.

Masing-masing formula ditimbang sebanyak ± 3 gram dan diaplikasikan pada kulit. Sampel diambil menggunakan *springe* sebanyak 5 mL dari kompartemen reseptor dan dicatat pada menit ke 0; 5; 10; 15; 20; 25; 30; 60; 90; 120; 150; 180; 210; 240; 270; 300; 330; 360 dan diganti dengan larutan dapar fosfat salin pH 7,4. Serapan sampel diukur menggunakan UV-Vis pada panjang gelombang 275 nm.



**Gambar 1.** Sel difusi Franz (a. tempat gel; b. karet penyekat; c. penutup; d. sekrup; e. membran) (Anggraeni dkk., 2012)

### 3. Penentuan Kecepatan Penetrasi (Fluks) Sodium Diklofenak

Penentuan kecepatan penetrasi (fluks) dapat ditentukan dari kurva hubungan antara jumlah kumulatif sodium diklofenak yang terpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) terhadap waktu, dari kurva tersebut kemudian dibuat persamaan regresi. Berdasarkan hukum difusi Fick, slope dari persamaan regresi adalah kecepatan penetrasi (fluks) sodium diklofenak.

### 4. Penentuan Permeabilitas Membran

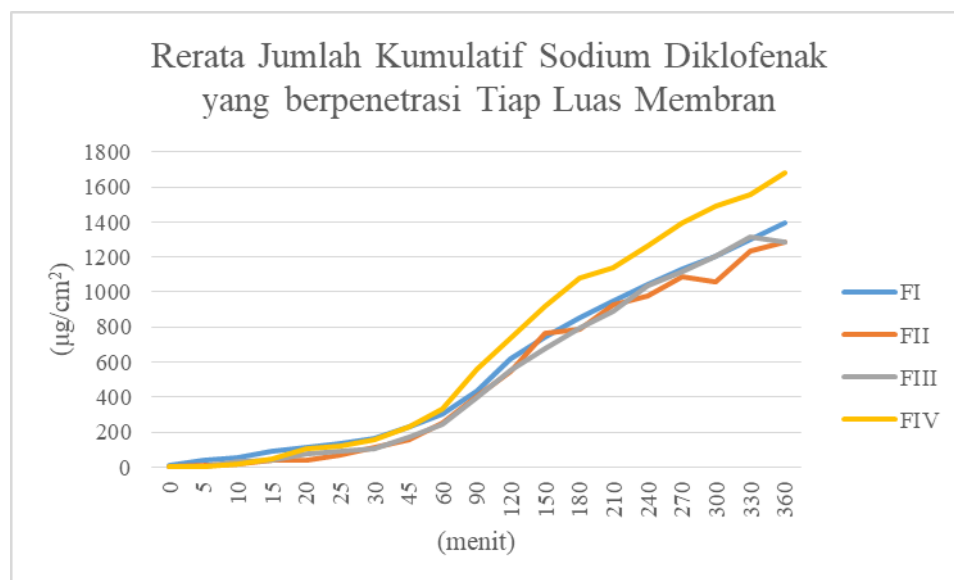
Permeabilitas membran didapatkan dari hasil pembagian antara fluks dengan konsentrasi awal bahan aktif dalam sampel.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji penetrasi yang dilakukan pada penelitian ini menggunakan metode tipe sel difusi Franz, tipe sel difusi Frans ini adalah model yang diterima dan diterapkan secara luas untuk penghantaran dermal dan transdermal (Berko dkk., 2014). Prinsip kerja dari metode sel difusi Franz adalah meletakkan membran semipermeabel di antara kompartemen donor dan reseptor yang kemudian senyawa yang diuji akan melewati lapisan epidermis kulit menuju larutan pada kompartemen reseptor yang akan diukur kadarnya menggunakan UV-Vis (Chandra, 2019).

Uji penetrasi dilakukan untuk mengetahui perbedaan konsentrasi *penetrant enhancer* sediaan gel sodium diklofenak melalui kulit selama interval waktu tertentu. Membran yang digunakan adalah kulit tikus bagian abdomen. Kulit tikus digunakan dikarenakan memiliki permeabilitas yang hampir mirip dengan manusia (Sugiyati dkk., 2015; Chandra, 2019). Koefisien permeabilitas kulit manusia sebesar  $92,27 \times 10^{-5}$  cm/jam, sedangkan permeabilitas kulit tikus yang sudah dicukur bulunya sebesar  $103,08 \times 10^{-5}$  cm/jam, selain itu kulit tikus lebih mudah didapatkan dibandingkan dengan kulit manusia (Sugiyati dkk., 2015; Chandra, 2019).

Hasil rerata jumlah kumulatif Sodium diklofenak terlepas dari sediaan gel dapat dilihat pada Gambar 1. Hasil uji penetrasi akan diperoleh rerata fluks sodium diklofenak dan kemudian akan didapatkan rerata permeabilitas membran, dapat dilihat pada Tabel II dan Tabel III.



**Gambar 2.** Kurva rerata jumlah kumulatif sodium diklofenak yang berpenetrasi tiap luas membran

Dari kurva yang didapatkan antara jumlah kumulatif sodium diklofenak yang terpenetrasi ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) terhadap waktu, nilai fluks dapat ditentukan dengan menghitung *slope* dari persamaan garis linear. Persamaan regresi yang didapatkan adalah  $y = 0,0249 x + (4,3923 \times 10^{-4})$  dengan nilai koefisien korelasi ( $r = 0,9997$ ). Nilai rerata fluks dapat dilihat pada [Tabel II](#).

**Tabel II. Rerata Fluks Jumlah Kumulatif Sodium Diklofenak yang Berpenetrasi pada Berbagai Formula Sediaan Gel Sodium Diklofenak**

Formula	Rerata Fluks ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) $\pm$ SD	%KV
I	3,9235 $\pm$ 1,4704	37,47
II	3,7761 $\pm$ 1,2783	33,63
III	3,9391 $\pm$ 0,8207	20,82
IV	4,9111 $\pm$ 1,1038	22,40

Rerata fluks ini diperoleh dengan cara membuat persamaan regresi linear dengan jumlah kumulatif sodium diklofenak yang terlepas dari basis pada keadaan *steady state*, nilai *slope* persamaan tersebut menunjukkan nilai fluks-nya. Keadaan *steady state* ditandai dengan pola grafik yang sudah membentuk garis lurus.

**Tabel III. Rerata Permeabilitas Membran Jumlah Kumulatif Sodium Diklofenak yang Berpenetrasi pada Berbagai Formula Sediaan Gel Sodium Diklofenak**

Formula	Rerata permeabilitas membran (cm/menit) $\pm$ SD	%KV
I	$3,9478 \times 10^{-4} \pm 1,4575 \times 10^{-4}$	36,73
II	$3,8433 \times 10^{-4} \pm 1,3936 \times 10^{-4}$	36,17
III	$4,0020 \times 10^{-4} \pm 0,8112 \times 10^{-4}$	20,24
IV	$4,9398 \times 10^{-4} \pm 1,0317 \times 10^{-4}$	20,85

Rerata fluks digunakan untuk menentukan rerata permeabilitas membran, maka nilai fluks dibagi dengan kadar awal bahan obat, rerata nilai permeabilitas membran tiap formula dapat dilihat pada [Tabel III](#).

Berdasarkan rerata fluks yang didapatkan, kemudian diuji menggunakan statistik *one way ANOVA* dan diperoleh nilai F hitung ( $0,57 < F$  tabel ( $4,07$ )), yang menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna antar formula, sehingga dapat disimpulkan bahwa penambahan mentol tidak berpengaruh pada nilai fluks sediaan, hasil ini juga sama dengan penelitian penambahan mentol dengan konsentrasi 0,1%; 0,3%; 0,5% sebagai *penetrant enhancer* ([Setianingrum, 2010](#)). Penentuan rerata permeabilitas membran yang diperoleh nilai F hitung ( $0,54 < F$  tabel ( $4,07$ )), yang menunjukkan bahwa penambahan mentol tidak berpengaruh pada permeabilitas membran.

Hasil uji statistik menggunakan *one way ANOVA* ( $p < 0,05$ ) dinyatakan bahwa nilai fluks dan permeabilitas membran antara formula tidak berbeda makna. Hal ini dapat terjadi karena KV fluks dan permeabilitas membran relatif besar, sehingga variasi data sebaran cukup luas ([Ahadia & Kusumawati, 2020](#)). Besar atau luasnya variasi data hasil penelitian kemungkinan disebabkan oleh faktor biologis dari kulit tikus yang sulit dikendalikan seperti ketebalan kulit, jumlah folikel rambut dan diameter pori ([Ahadia & Kusumawati, 2020](#)).

Pada penelitian ini dilakukan pengontrolan bobot dan umur tikus, pengontrolan ini diharapkan dapat memperkecil variasi ketebalan kulit, jumlah folikel dan diameter pori. Oleh karena itu, untuk meminimalkan variasi faktor biologi dari membran kulit tikus, perlu dilakukan pengontrolan yang lebih ketat meliputi umur, bobot tikus dan diet selama waktu pengerjaan penelitian, serta diperbanyak jumlah replikasi hewan coba.

## KESIMPULAN

Penambahan mentol 0; 0,5; 0,75; 1 % sebagai *penetrant enhancer* pada sediaan gel sodium diklofenak tidak berpengaruh terhadap nilai fluks sodium diklofenak dan permeabilitas membran. Hal ini memungkinkan adanya faktor biologis dari kulit tikus yang sulit dikendalikan, sehingga perlu pengendalian yang lebih ketat pada hewan coba yang akan digunakan dalam penelitian.

## DAFTAR PUSTAKA

- Ahadia, L., Kusumawati, N., 2020, Pengaruh Luas Area Cetak Terhadap Permeabilitas Membran Polysulfone. *In Prosiding Seminar Nasional Kimia*, 2020, 216-220.
- Anggraeni, Y., Hendradi, E., Purwanti, T., 2012, Karakteristik Sediaan dan Pelepasan Natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *PharmaScientia*, 1(1), 1-15.
- Aqil, M., Ahad, A., Sultana, Y., Ali, A., 2007, Status of Terpenes as Skin Penetration Enhancers. Departement of Pharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Hamdard University: New Delhi, India.
- Aulton, M. E., 1988, *Pharmaceutics: The Sciences of Dosage Form Design*, Edinburgh: Churchill Livingstone, 383-386, 389-402.
- Berko, S., Balázs, B., Sütő, B., Erős, G., Gal, B., Sztojkov-Ivanov, A., Csanyi, E., 2014, Monitoring of Skin Penetration and Absorption With A New In-Vivo Experimental Model. *Farmacia*, 62(6), 1157-1163.
- Bhal, S. K., 2007, LogP—making Sense of the Value. *Advanced Chemistry Development*: Toronto, ON, Canada, 1-4.
- Chandra, D., 2019, Pengujian Penetrasi In-Vitro Sediaan Gel, Krim, Gel-Krim Ekstrak Biji Kopi (*Coffea arabica* L.) sebagai Antiselulit. *JIFI (Jurnal Ilmiah Farmasi Imelda)*, 3(1), 14-21.
- Gaddam, N., Aukunuru, J., 2010, Systemic Delivery of Diclofenac Sodium After Topical Application of Gels Incorporated With Drug-loaded Solid Lipid Nanoparticles (SLN). *J Pharm Res Health Care*, 2, 177-87.
- Hendradi, E., Purwanti, T., Suryanto, A. A., 2012, Karakterisasi Sediaan dan Uji Pelepasan Natrium Diklofenak dengan Sistem Mikroemulsi Dalam Basis Gel HPC-M. *PharmaScientia I*, 1(2), 12-20.
- Hutauruk, T., Rosita, A., Oktavianawati, I., 2014, Sintesis Asam 2-(2-(n-(2,6-diklorofenil)-4 fluorobenzamida)fenil) Asetat sebagai Kandidat Obat Penghambat COX (siklooksigenase). *e-Jurnal Pustaka Kesehatan*, 2(2), 215-220.
- Isnena, 2020, Penggunaan *Non-Steroid Antiinflammatory Drug* dan Potensi Interaksi Obatnya Pada Pasien Muskuloskeletal. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 6(1), 47-55.
- Maulina, N., 2021, Pengaruh Pemberian Enhancer Mentol Terhadap Karakteristik Sediaan Natrium Diklofenak Dalam Basis Gel Carbomer. *FARMASIS: Jurnal Sains Farmasi*, 2(2), 22-27.
- Megawati, M., Yacobus, A. R., 2019, Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Kulit Buah Rambutan (*Nephelium lappaceum* L.) Sebagai Obat Sariawan Menggunakan Variasi Konsentrasi Basis Carbopol. *Jurnal Farmasi Sandi Karsa*, 5(1), 5-10.
- Mohammed, Y.B., Ali, S., Dareni, M. A. M., Alshehri, R. M., Aljarallah, R. A., Alshahrani, W. J., Rajalakshmi, 2019, Comparison of Topical 1% Diclofenac Sodium Gel and its Performance With Marketed Gel (Rofenac). *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*, 10(1), 158-164.
- O'neil, M. J., Smith, A., Heckelmen, P. E., Budavari, S., 2001, *The Merck Index: An Encyclopedia of Chemicals, Drug and Biologicals*, 13th edition, Merck and Co, 3106.
- Parhan, P., dan Gulo, A.Y., 2019, Pengaruh Kecepatan Pembentukan Tukak Lambung Terhadap Pemberian Berbagai Golongan NSAID Pada Tikus Jantan. *Jurnal Farmasimed (JFM)*, 1(2), 8-17.

- Raehana, N.S, 2021, Efek Gastroprotektif Pemberian Rimpang Kunyit (*Curcuma domestica* Val.) dari Ulkus Lambung yang Diinduksi Oleh NSAID, *Jurnal Medika Utama*, 2(04 Juli), 1053-1059.
- Rowe, C.R., Sheskey, P.J., Weller, P.J, 2003, Handbook of Pharmaceutical Excipients, 4rd Edition, London : Pharmaceutical Press, Electronic Version.
- Sayuti, N. A., 2015, Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Gel Ekstrak Daun Ketepeng Cina (*Cassia alata* L.). *Jurnal Kefarmasian Indonesia*, 74-82.
- Setianingrum, W. D., 2010, Pengaruh Enhancer Mentol Terhadap Karakteristik Sediaan dan Penetrasi Natrium Diklofenak Dalam Basis Krim W/O (Penetrasi Menggunakan Membran Kulit Tikus Wistar). *Skripsi*, Universitas Airlangga, Surabaya.
- Sugiyati, R., Iskandarsyah, I., Djajadisastra, J., 2017, Formulasi dan Uji Penetrasi In-Vitro Sediaan Gel Transfersom Mengandung Kofein Sebagai Antiselulit. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 13(2), 131-136.
- Sweetman, S. C., 2009, Martindale: The Complete Drug Reference. 36th Edition. London: Pharmaceutical Press.
- Tambunan, E. H., Wulandari, I. S., 2014, Penggunaan Tehnik Z-Track dan Air-Lock untuk Menurunkan Rasa Nyeri Pada Tehnik Menyuntik Intramuskuler. *Prosiding SNaPP: Sains Teknologi*, 4(1), 215-222.

