

**STUDI PELEPASAN NATRIUM DIKLOFENAK DARI NA-CMC HASIL SINTESIS SELULOSA ECENG GONDOK MENGGUNAKAN EPIKLOROHIDRIN SEBAGAI *CROSSLINKER***

**STUDY OF SODIUM DICLOFENAC RELEASE FROM NA-CMC SYNTHESIZED OF WATER HYACINTH CELULLOSE USING EPICHLOROHYDRIN AS *CROSSLINKER***

**Ida Musfiroh\*<sup>1</sup>, Nadya Indah Dewanti<sup>1</sup>, Anggun Putri Perwira<sup>1</sup>, Patihul Husni<sup>2</sup>, Ami Tjitraresmi<sup>3</sup>, Ahmad Muhtadi<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>Departemen Analisis Farmasi dan Kimia Medisinal, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

<sup>2</sup>Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

<sup>3</sup>Departemen Biologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

<sup>4</sup>Departemen Farmakologi dan Farmasi Klinik, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran

\*email : ida.musfiroh@unpad.ac.id

**ABSTRAK**

Eceng gondok (*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms.) memiliki kandungan selulosa cukup tinggi yaitu 66,87%, sehingga mempunyai potensi sebagai sumber untuk pembuatan natrium karboksimetilselulosa (Na-CMC). Penggunaan kombinasi pelarut isobutil-isopropil alkohol serta *crosslinker* diketahui dapat memperbaiki karakteristik NaCMC dalam mengikat air sehingga berpotensi digunakan menjadi sediaan hydrogel. Tujuan penelitian ini yaitu untuk mengetahui pelapasan Na diklofenak dari basis hydrogel NaCMC hasil sintesis dari eceng gondok dengan *crosslinker* epiklorhidrin. Metode terdiri dari isolasi  $\alpha$ -selulosa, sintesis Na-CMC, penambahan *crosslinker* epiklorhidrin, uji *swelling ratio*, formulasi Na-CMC dengan zat aktif natrium diklofenak, uji difusi, dan uji particle size analysis (PSA). Hasil penelitian menunjukkan bahwa karakterisasi hydrogel Na-CMC dari eceng gondok dengan *crosslinking* epiklorhidrin dan Na CMC baku berturut-turut yaitu nilai *swelling* rasio 54% dan 1218.75%. ukuran partikel 1.212 nm dan 1.197 nm. Hasil studi pelepasan na diclofenac dari NaCMC hydrogel yaitu 13.01%, dan 8.56%. Hasil penelitian menunjukkan profil difusi Na CMC-*crosslinking* dengan epiklorhidrin hasil sintesis dari eceng gondok dapat memperbaiki profil difusi sediaan.

**Kata kunci** : Sintesis, Eceng gondok, Profil Difusi, Na-CMC, Epiklorhidrin

**ABSTRACT**

Water hyacinth (*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms.) has a high cellulose content of 66.87%, so it has the potential as a source for the production of sodium carboxymethylcellulose (Na-CMC). The use of a combination of isobutyl-isopropyl alcohol and *crosslinker* solvents is known to improve NaCMC characteristics in binding water so that it has the potential to be used as hydrogel preparations. The purpose of this study was to determine the release of diclofenac Na from the NaCMC hydrogel base synthesized from water hyacinth with

crosslinker epichlorhydrin. The method consisted of isolation of  $\alpha$ -cellulose, Na-CMC synthesis, crosslinking using epichlorohydrin, swelling ratio test, Na-CMC formulation with diclofenac sodium as active ingredient, diffusion test, and particle size analysis (PSA). The results showed that the characterization of Na-CMC hydrogel from water hyacinth using crosslinking epichlorhydrin and without crosslinking were swelling values ratio of 54% and 1218.75%,; particle size results were 1,212 nm and 1,197 nm; Na diclofenac released study from NaCMC hydrogel were 13.01%, and 8.56%, , respectively. The results showed the diffusion profile of Na CMC synthesized from water hyacinth using epichlorhydrin as crosslinker can improve the diffusion profile of the hydorgel.

Key words : sythesized, Water Hyacinth, Diffusion Profile, Na CMC, Epichlorhydrin

## PENDAHULUAN

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa sebanyak 66,87% selulosa terkandung dalam tumbuhan eceng gondok (*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms.) Selulosa pada eceng gondok merupakan kategori yang cukup tinggi sehingga eceng gondok ini memiliki potensi yang besar menjadi sumber bahan baku Na-CMC. Namun, hasil yang diperoleh memiliki kekurangan dalam kemampuannya mengikat air (WHC), minyak (OHC), dan nilai derajat substitusi (DS) yang lebih rendah bila dibandingkan dengan Na-CMC baku. Oleh karena itu, untuk memperbaiki hal tersebut telah dilakukan sintesinya dengan penambahan *crosslinker* atau pengikat silang (Musfiroh dkk, 2013).

Na-CMC memiliki kemampuan dalam mengikat air yang tinggi sehingga berpotensi menjadi pembawa zat aktif dalam hidrogel dengan kadar 3-6% (Rowe dkk, 2009). Hidrogel merupakan struktur

polimer dengan kandungan air yang tinggi (*swelling ratio*) dan elastis dengan kapasitas penyerapan tinggi dan tidak larut dalam cairan. Penggunaan croslinker dapat meningkatkan nilai WHC dan OHC, dan untuk meningkatkan nilai DS dapat digunakan pelarut campuran untuk memperoleh polaritas yang rendah. Nilai DS berbanding lurus dengan *swelling ratio* (Pitaloka dkk, 2013). Kualitas NaCMC sebagai pembawa dalam sediaan hidrogel juga akan mempengaruhi proses absorpsi obat melalui kulit dan berkaitan erat dengan pelepasan zat aktif. Metode sel difusi Franz dapat mengetahui pelepasan zat aktif secara *in vitro*, menggunakan membran kulit hewan untuk mengetahui kadar zat aktif yang berdifusi serta persentase jumlah kumulatif dan fluksnya (Venkateswara dkk, 2014).

Penelitian ini memiliki tujuan untuk mengetahui mengetahui pelepasan obat Na-diklofenak sebagai zat aktif yang dibuat

dalam sediaan hydrogel dengan basis Na-CMC yang disintesis dari eceng gondok dengan menggunakan epiklorhidrin sebagai crosslinker. Kegunaan penelitian ini adalah untuk mengetahui karakteristik Na-CMC hasil sintesis dari eceng gondok dengan *crosslinker* sebagai pembawa hydrogel sehingga dapat diketahui prospeknya untuk dikembangkan menjadi eksipien melalui pemanfaatan eceng gondok.

## **METODE**

### **Alat dan Bahan**

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah amonium tiosianat (Merck), asam asetat (Merck), asam asetat glasial (Bratachem), asam nitrat (Merck), aseton (Merck), aquades, eceng gondok yang diperoleh dari kolam di daerah Legok Ciburial, Desa Cikole, Lembang Kabupaten Bandung Barat, etanol (Bratachem), epiklorohidrin (Sigma Aldrich), isobutil alkohol (Merck), isopropil alkohol (Bratachem), kalium bromida (Merck), natrium diklofenak (Meprofarm), kulit dorsal ular sanca kembang, metanol (Bratachem), Na-CMC (Meprofarm), natrium ammonium hidroksida (Merck), natrium hidroksida (Bratachem), natrium hipoklorit (Bratachem), natrium klorida (Merck), natrium monokloroasetat (Sigma Aldrich), natrium sulfat (Merck), perak

nitrat (Merck), propilenglikol (Medilabs), sodium dihidrogen fosfat (Merck), sodium fosfat (Merck), alat difusi Franz, Spektrofotometer UV-Vis, dan alat-alat gelas yang digunakan dalam laboratorium analisis.

### **Preparasi Bahan Baku Eceng Gondok**

Bahan baku yang diperoleh berupa eceng gondok (*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solms) dibersihkan dari kotoran-kotoran yang menempel dan dideterminasi. Pengeringan eceng gondok dilakukan dengan dua tahap yaitu pertama, dipotong dan dijemur di bawah sinar matahari selama seminggu lalu diblender hingga menjadi serbuk kasar. Kedua, dikeringkan kembali pada oven pada suhu 95°C. Sampel eceng gondok kering diayak dengan ayakan *mesh* 40. Serbuk kasar eceng gondok siap digunakan untuk tahap selanjutnya.

### **Isolasi $\alpha$ -Selulosa**

Sebanyak 100 gram serbuk dari eceng gondok ditimbang kemudian dilarutkan ke dalam air hingga terendam dan dididihkan. Bagian yang tidak larut disaring dan dipisahkan. Residu yang tidak larut dididihkan dengan natrium hidroksida (NaOH) 30% sebanyak 800 mL selama 1 jam. Kemudian disaring hingga bagian yang tidak larut kembali terpisah. Residu yang dihasilkan kemudian dicuci dengan aquades

hingga pH mencapai 6-7 atau dalam keadaan netral. Pengecekan dapat dilakukan dengan pH meter (indikator). Residu yang sudah bersih kemudian direndam dengan larutan pemutih natrium hipoklorit (NaOCl) selama 4 jam. Hasil yang sudah direndam kembali disaring dan dipisahkan bagian yang tidak larut kemudian dicuci dengan aquades hingga sisa klorin hilang. Sisa klorin yang hilang dapat dibuktikan dengan cara pemberian tetesan AgNO<sub>3</sub> di dalam tabung reaksi dan tidak terbentuk endapan. Hasil alfa selulosa yang diperoleh kemudian dikeringkan pada oven dengan suhu 50°C.

### **Sintesis Na-CMC**

Disuspensikan selulosa eceng gondok yang diperoleh dalam pelarut campuran isobutil dan isopropil alkohol dengan perbandingan 1 : 4. Pembuatan suspensi ini dilakukan dalam suhu ruangan. NaOH 40% ditambahkan ke dalam campuran kemudian diaduk dengan *mechanical stirrer* selama 90 menit. Sebanyak 5 gram natrium monokloroasetat (ClCH<sub>2</sub>COONa) ditambahkan secara perlahan dengan suhu yang diatur 55°C selama 30 menit. Hal ini dilakukan hingga 3,5 jam. Penambahan metanol 70% dan asam asetat 90% ke dalam reaktor setelah 3,5 jam. Residu kemudian disaring untuk mendapatkan Na-CMC.

Residu yang didapat kemudian dicuci sebanyak 6 kali dengan etanol dan dicuci kembali dengan metanol p.a. Na-CMC yang telah diperoleh dikeringkan menggunakan oven pada suhu 60°C dalam waktu 1-2 jam.

### **Pengujian Kemurnian NaCMC Hasil Sintesis**

#### **Uji Kemurnian diantaranya dengan menentukan kadar Natrium Klorida (NaCl)**

5 g sampel ±0,1 mg dipanaskan di atas platina atau porselen. Penggunaan api kecil untuk dibakar pertama kali agar sampel tidak terbakar. Ketika sudah berubah menjadi arang, panaskan lagi dengan oven listrik selama 15 menit pada suhu 500°C. Setelah abu didinginkan, abu ditumbuk dan ekstrak beberapa kali dengan air hangat. Ekstrak disaring ke dalam 500 mL labu volumetrik, kemudian diasamkan dengan asam nitrat dan encerkan hingga tanda batas. Untuk menentukan Kandungan NaCl 100 mL ekstrak ini dengan metode Volhard. Menggunakan 0,02 N perak nitrat (AgNO<sub>3</sub>) dan 0,02 N amonium tiosianat (NH<sub>4</sub>SCN). Setiap mL 0,02 N perak nitrat (AgNO<sub>3</sub>) setara dengan 1,169 mg NaCl. Hitunglah natrium klorida dengan rumus:

$$\% \text{ NaCl} = \frac{a \times 0.001169 \times 5}{b}$$

Keterangan :

a = mL dari 0,02 N perak nitrat yang digunakan

b = berat kering dari 5 g sampel

### **Penentuan Derajat Substitusi**

Derajat substitusi dilakukan dengan menentukan % sodium menggunakan metode AAS, kemudian dihitung menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\text{Derajat Substitusi} = \frac{162 \times \% \text{ sodium}}{2300 - (80 \times \% \text{ sodium})}$$

### **Proses Sintesis Na-CMC Menggunakan *Crosslinker***

Sebanyak 2g natrium karboksimetilselulosa ditimbang kemudian sebanyak 20 g natrium hidroksida 17,5 % dicampurkan pada suhu 50°C selama 20 menit diaduk rata. Epiklorohidrin dengan perbandingan 1:10 dicampurkan dengan NH<sub>4</sub>OH 25% (1:1) dan ditambahkan ke dalam sampel. Sampel yang diperoleh kemudian direfluks pada suhu 40°C selama kurang lebih 4 jam. Kemudian hasil *crosslink* yang ada dicuci dengan etanol dan aquades kemudian dikeringkan. Sehingga diperoleh produk *crosslink* dari Na-CMC dari epiklorohidrin.

### **Pembuatan Hidrogel Natrium Diklofenak**

### **Pembuatan hidrogel dengan Na-CMC Baku**

Sebanyak 4 g Na-CMC baku dikembangkan dalam 80 mL air suling dan diaduk dengan *mechanical stirrer* dengan kecepatan 250 rpm pada suhu 90°C. Na-CMC didiamkan hingga mengembang. Dilarutkan natrium diklofenak sebanyak 1 g ke dalam 20 mL propilenglikol. Ditambahkan dengan aquadest hingga 100 g hidrogel.

### **Pembuatan hidrogel dengan Na-CMC Hasil Sintesis dari Eceng Gondok Tanpa *Crosslinker***

Sebanyak 4 g Na-CMC sintesis tanpa *crosslinker* dikembangkan dalam 80 mL air suling dan diaduk dengan *mechanical stirrer*. Setelah itu Na-CMC didiamkan hingga mengembang. Dilarutkan natrium diklofenak sebanyak 1 g ke dalam 20 mL propilenglikol. natrium diklofenak yang ditambahkan telah dilarutkan ke dalam basis hidrogel yang telah terbentuk sebelumnya, untuk itu dijaga agar tidak ada busa dan dilakukan dengan kecepatan 250 rpm pada suhu 90°C. Ditambahkan dengan aquadest hingga terbentuk 100 g hidrogel.

### **Pembuatan hidrogel dengan Na-CMC Hasil Sintesis dari Eceng Gondok dengan *Crosslinker (in situ)***

Sebanyak 4 g Na-CMC sintesis dengan *crosslinker* dikembangkan dalam 80 mL air suling dan diaduk dengan *mechanical stirrer*. Setelah itu Na-CMC didiamkan

hingga mengembang. Dilarutkan natrium diklofenak sebanyak 1 g ke dalam 20 mL propilenglikol. Larutan Natrium diklofenak ditambahkan ke dalam basis hidrogel yang telah terbentuk sebelumnya, dengan kecepatan 250 rpm pada suhu 90°C. Kemudian ditambahkan aquades hingga terbentuk 100 g hidrogel.

### **Karakterisasi Hasil Hidrogel Na-CMC-Crosslinking**

#### **a. Gel Fraction**

Ditimbang sampel Na-CMC ( $W_0$ ), kemudian sampel dikembangkan dengan aquades selama 24 jam. Setelah itu sampel yang berbentuk hidrogel yang telah dikembangkan kemudian dikeringkan ( $W_g$ )

$$\% \text{ Gel Fraction} = \frac{W_g}{W_0} \times 100\%$$

#### **b. Swelling Ratio**

Untuk menentukan *Swelling Ratio* pada sampel, hal yang pertama dilakukan adalah ditimbang sampel Na-CMC ( $W_0$ ) sebelum dan sesudah dikembangkan dengan air suling selama 1 jam pada suhu ruangan. Pada bagian permukaan yang terdapat air berlebih dapat dihilangkan dengan kertas saring kemudian ditimbang beratnya ( $W_t$ ).

$$\text{Swelling Ratio (SR)} = \frac{W_t - W_0}{W_0} \times 100\%$$

#### **c. Particle Size Analyzer (PSA)**

Sampel yang diambil sedikit dengan batang pengaduk kemudian dilarutkan dalam

aquades sebanyak 300 mL diaduk hingga rata. Kemudian dimasukkan ke dalam kuvet atau *sample cell* sekitar satu garis. Sampel diukur dengan diatur *run* 5 kali pengukuran per sampel pada *attenuator* lebar celah yang optimum yaitu sekitar 6-8 tergantung kondisi sampel. Sampel perlu diencerkan jika terlalu keruh karena posisi *attenuator* di bawah 6, namun sampel perlu ditambah apabila sampel terlalu transparan karena posisi *attenuator* di atas 8.

### **Uji Pelapasan Natrium Diklofenak melalui Uji Difusi Franz**

Hal yang pertama dilakukan adalah dengan penyiapan bahan. Kemudian dapar fosfat pH 7,4 dibuat sesuai dengan FI III yaitu  $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  2,55% :  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  1,85% (2:8). Hal kedua yang dilakukan adalah membran kulit ular disiapkan. Bagian dorsal dari kulit ular dicuci dengan air suling dan dilakukan perendaman selama 24 jam kemudian diangkat dan dikeringkan pada suhu kamar. Lalu membran dipotong dengan diameter yang sesuai. Kemudian dibuat kurva baku natrium diklofenak dengan lima konsentrasi yang berbeda yaitu 2, 4, 6, 8, 10, 12 ppm untuk menentukan kurva baku pengukuran kadar natrium diklofenak. Uji difusi sediaan hidrogel natrium diklofenak dilakukan dengan menggunakan alat sel difusi Franz

terdiri dari sel difusi membran kulit ular, pompa peristaltik, penampung reseptor, dan selang silikon. Pada fase reseptor diisi dengan larutan fosfat pH 7,4 sebanyak 100 mL. Untuk suhu medium yaitu air di dalam *waterbath* dijaga pada suhu  $37 \pm 0,5$  °C. Sediaan hidrogel sebanyak 1 g diratakan di atas membran agar sistem sel difusi Franz dapat dijalankan. Pengukuran dilakukan dengan rentang waktu yaitu 30, 60, 120, 180, 240, 300, dan 360 menit menggunakan *syringe* sebanyak 1 mL dan dimasukkan ke dalam botol vial. Nilai absorbansi diukur dengan menggunakan spektrofotometer UV. Setiap sampel yang hilang pada sel difusi diganti dengan larutan dengan fosfat sebanyak 1 mL menggunakan *syringe*.

### **Analisis Data**

Data hasil pengukuran ( $n=3$ ) disajikan dalam bentuk rata-rata  $\pm$  standar deviasi dan dianalisis secara statistik menggunakan *Anova* dalam software SPSS Versi 24, dengan nilai  $p < 0,05$ .

## **HASIL DAN PEMBAHASAN**

### **Hasil**

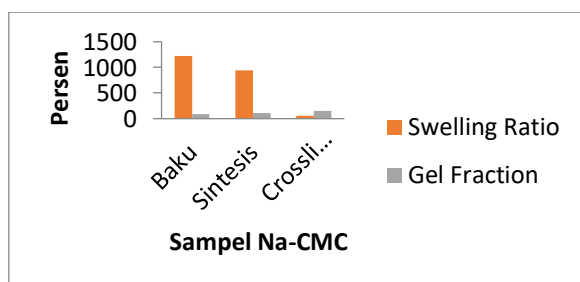
Rendeman hasil sintesis Na-CMC yaitu 91,47% dari 100 gram alfa selulosa. Hasil crosslinking menjadi 30,505 gram dari 4 gram Na-CMC sintesis. Sementara itu, hasil pengujian kemurnian Na-CMC yaitu

presentase natrium klorida sebesar 0,0631% dimana sesuai syarat yaitu kurang lebih 0,5%. Kemudian hasil pengujian kandungan Na dan derajat substitusi berturut-turut dari baku, sintesis dan crosslinking yaitu 7,12% , 0,67 ; 3,3% , 0,26 ; 0,572% , 0,041. Syarat yang ditetapkan untuk kadar Na yaitu lebih besar dari 6,5% dan dibawah 9,5%. Namun, memiliki *swelling ratio* yang rendah. Berdasarkan perhitungan hasil derajat substitusi yang didapatkan yaitu secara berurutan Na-CMC baku memenuhi persyaratan dan memiliki nilai tertinggi. Menurut Ambjornsson *et al.* (2013), jika derajat substitusi rendah maka substitusi terdistribusi tidak merata dan dalam larutan air dapat berupa partikel makrogel yang sangat mengembang, tampak buram atau transparan. Hal ini selaras dengan hasil formulasi sediaan yang menunjukkan bahwa formulasi hidrogel yang mempunyai karakteristik paling baik yaitu ketika menggunakan Na CMC baku diikuti NaCMC hasil sintesis dan crosslinker, hal ini dikarenakan derajat substitusi pada NaCMC dari eceng gondok. Hasil karakterisasi hidrogel selanjutnya adalah pengukuran partikel dengan PSA yang terdapat pada Tabel 1. Hasil penentuan ukuran partikel terbaik pada baku diikuti crosslinker kemudian sintesis, dan nilai *swelling ratio* yang dimiliki pada

NaCMC menggunakan crosslinker epiklorohidrin lebih rendah namun gel fraction yang lebih tinggi dari pada yang lain. Hasil tersebut ditunjukkan pada Gambar 1. Kemudian hasil uji kadar zat aktif dalam sediaan hidrogel yang dibuat telah sesuai persyaratan yaitu dengan rentang kadar 95-105%.

**Tabel 1. Hasil Pengukuran Partikel dengan Particle Size Analyzer**

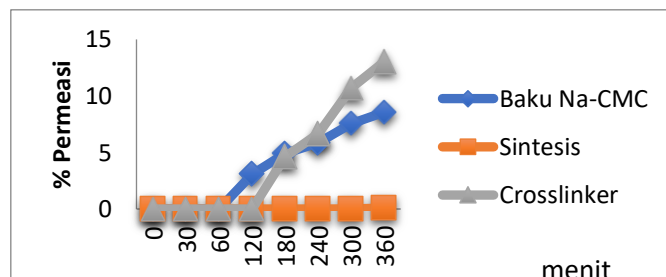
Sampel Na-CMC	Mean (nm)	D10 (nm)	D50 (nm)	D90 (nm)
Baku	1.197	552	968	2.053
Sintesis	1.325	559	1.363	2.175
Crosslink	1.212	467	1.073	2.123
Hidrogel Crosslink	1.238	406	1.329	2.162



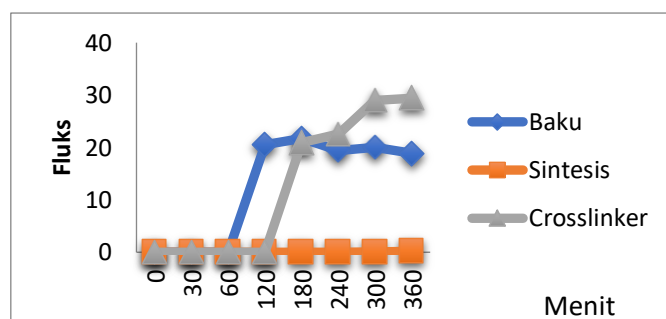
Gambar 1. Hasil *Swelling Ratio* dan *Gel Fraction*

Hasil uji pelepasan dari natrium diklofenak pada basis Na-CMC berupa permeasi dan fluksnya pada Gambar 2 dan 3. Lalu analisis data menghasilkan formula yang memiliki hasil terbaik dengan analisis Anova, yaitu formula Na-CMC Crosslink > formula baku > formula sintesis. Dengan perbandingan pada Tukey dapat dilihat jika hanya formula dengan crosslinker yang dibandingkan dengan baku dan sintesis

memiliki nilai positif mengindikasikan lebih besar. Sedangkan sintesis jika dibandingkan dengan baku dan crosslink memiliki nilai negatif yang mengindikasikan terendah.



Gambar 2. Hasil Uji Permeasi Hidrogel Natrium diklofenak (n = 3)



Gambar 3. Hasil Uji Fluks Hidrogel Natrium diklofenak (n = 3)

### Pembahasan

Pada seluruh hasil sintesis menggunakan crosslinking didapatkan rendemen yang melebihi 100%, hal ini disebabkan karena adanya penambahan berat molekul karena adanya ikatan saling silang antar molekul NaCMC karena penambahan crosslinking agent epiklorohidrin. Pemilihan suhu pada 40°C dikarenakan berdasarkan penelitian sebelumnya bahwa presentase swelling hidrogel Na-CMC mengalami peningkatan pada suhu eterifikasi dari 30-40°C dan



menurun pada suhu 70°C. Hal ini menunjukkan bahwa pembentukan jaringan antara molekul Na-CMC akan bertambah kuat jika eterifikasi terjadi pada suhu 40°C (Adel dkk, 2010). Oleh karena itu, suhu eterifikasi lebih rendah ternyata menyebabkan panjang molekul Na-CMC lebih panjang dan kemungkinan rantai panjang karena semakin bertambah ikatan hidrogen antara rantai sehingga presentase *swelling* hidrogel Na-CMC akan meningkat (Veronica Stigsson dkk, 2008). Na CMC hasil sintesis menggunakan *crosslink* terjadi penurunan ukuran diameter partikel pada distribusi 10%, 50%, dan 90% serta ukuran rata-rata partikel. Semakin kecil ukuran partikel maka luas permukaan dari partikel akan semakin besar sehingga difusi akan meningkat.

Berdasarkan penelitian jika derajat substitusi semakin tinggi maka akan semakin banyak gugus asetil yang masuk ke dalam molekul Na-CMC. Penggabungan molekul Na-CMC dan gugus asetil dapat mengurangi interaksi antara molekul Na-CMC sehingga terjadi peningkatan akses air ke daerah amorf Na-CMC sehingga akan menyebabkan hidrasi dan membengkaknya granula Na-CMC (Xu dkk, 2005). Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya urutan derajat substitusi tertinggi hingga

terendah secara berurutan yaitu Na-CMC baku, Na-CMC sintesis, dan Na-CMC *crosslink*. Oleh karena itu menghasilkan *swelling ratio* berbanding lurus secara berurutan. Namun saat proses *crosslinking* Na-CMC terjadi pembentukan hidrogel yang mengembang hingga 7 kalinya dari berat semula. Tetapi akibat pengaruh pemanasan pada saat *crosslinking* mempengaruhi proses terbentuknya hidrogel yang akan dikembangkan dengan formulasi zat aktif. Serapan air menurun dikarenakan kepadatan *crosslink* menghambat pemanjangan rantai polimer sehingga mengurangi kapasitas penyerapan air. Untuk gel fraction hasil yang didapatkan berturut-turut yaitu 87,5%, 112%, dan 151,5%. Hal ini membuktikan bahwa ada komponen yang tidak bereaksi pada Na-CMC hasil sintesis dan Na-CMC *crosslink* karena pada Na-CMC baku membentuk hidrogel yang larut kembali akibat perendaman air maka menunjukkan fraksi gel yang rendah. Sedangkan Na-CMC *crosslink* nilai fraksi gel nya meningkat berarti ikatan rangkap yang ada dalam agen pengikat silang tidak bereaksi dengan sempurna oleh karena itu struktur jaringan cenderung tidak membentuk ikatan silang dan kelarutan menurun. Setelah 6 jam, *crosslinker* epiklorohidrin melepaskan sebanyak 13%, hal ini menjelaskan bahwa

Na-CMC *crosslinker* epiklorohidrin memiliki porositas yang lebih rendah daripada Na-CMC sintesis sehingga natrium diklofenak lebih mudah masuk ke dalam permukaan (Goncalves dkk, 2005). Hal ini juga mengacu pada pada Hukum Fick's :

$$J = \frac{(K.D)}{h} (C_s - C)$$

J merupakan nilai permeasi fluks per satuan luas dan D adalah nilai koefisien difusi obat. Persamaan selanjutnya ditemukan oleh Einstein yaitu :

$$D = \frac{T}{6\pi\eta a}$$

Pada persamaan di atas dijelaskan bahwa konstanta difusi akan meningkat bila suhu tinggi (T), viskositas rendah ( $\eta$ ), dan ukuran partikel kecil ( $a$ ). Hasil ukuran partikel dari PSA adalah sebagai berikut : Na-CMC baku < Na-CMC *crosslinker* < Na-CMC sintesis, 1.197 nm < 1.212 nm < 1.325 nm. Pada Na-CMC baku dengan ukuran partikel yang kecil dan viskositas rendah membuat difusi meningkat namun hidrogel Na-CMC *crosslinker* yang lebih cair menghasilkan viskositas lebih rendah dan ukuran partikel yang juga kecil menyebabkan permeasi lebih meningkat. Selain itu penambahan propilenglikol sebagai *enhancer* juga mempengaruhi peningkatan permeasi.

“Efek semburan” (*burst effect*) muncul dengan jelas pada menit pelepasan pertama karena pelepasan obat yang sangat cepat ke permukaan atau di dalam lapisan atas hidrogel merupakan efek khas sistem difusi obat-polimer terkontrol. Untuk sintesis sendiri baru mengalami pelepasan sejak menit ke 300. Hal ini terjadi karena rantai polimer bebas pada Na-CMC sintesis yang menyebabkan penundaan dalam pelepasan obat saat obat terperangkap dalam matriks karena permukaan luar gel yang tebal (Hoosain, F.H. 2016). Berdasarkan hasil fluks yang ada tertinggi pada Na-CMC *crosslink* yaitu sebesar 29,33 kemudian terendah pada sintesis yaitu sebesar 0,18. Serta jumlah kumulatif paling besar pada Na-CMC *crosslink* sebesar 176,36 dan paling rendah pada sintesis yaitu 1,11. Hal ini terjadi karena saat menit ke 360 telah terjadi dekomposisi ikatan silang yang menyebabkan peningkatan pada fluks (Chen, 2011). Penambahan propilenglikol sangat mempengaruhi pelepasan dan fluks dari obat, oleh karena itu propilenglikol dinamakan *enhancer*. Penambahan *enhancer* dapat meningkatkan penetrasi obat melalui topikal. Peningkatan penetrasi terjadi karena dilarutkan lapisan keratin pada *stratum corneum* dengan cara dikurangi ikatan obat dengan jaringan kulit sehingga jumlah obat dapat ditingkatkan

untuk masuk lewat kulit. Oleh karena itu, penetrasi natrium diklofenak dapat ditingkatkan melalui kulit sehingga mempengaruhi pelepasan obat dan fluks. Secara analisis deskriptif maka dapat diurutkan formula mana yang memiliki hasil terbaik dengan analisis Anova, yaitu formula Na-CMC *Crosslink*> formula baku>formula sintesis. Dengan perbandingan pada Tukey dapat dilihat jika hanya formula dengan *crosslinker* yang dibandingkan dengan baku dan sintesis memiliki nilai positif mengindikasikan lebih besar. Sedangkan sintesis jika dibandingkan dengan baku dan *crosslink* memiliki nilai negatif yang mengindikasikan terendah.

### **KESIMPULAN**

Karakterisasi Na-CMC sintesis dengan penambahan *crosslinker* epiklorohidrin sebagai sediaan hidrogel menunjukkan ukuran partikel hidrogel lebih baik daripada Na-CMC sintesis tanpa *crosslinker* namun tidak untuk *swelling ratio*.

Profil difusi natrium diklofenak dalam hidrogel pada menit ke 360 untuk Na-CMC *crosslinker* dan Na-CMC sintesis yaitu 13,01 %, dan 0,08 %. Hasil ini menunjukkan bahwa NaCM sintesis dengan *crosslinker* epiklorohidrin memiliki profil

difusi yang lebih tinggi dibandingkan di dalam hidrogel Na-CMC sintesis tanpa *crosslinker*

### **UCAPAN TERIMA KASIH**

Kementerian Ristek DIKTI RI yang telah memberikan pendanaan melalui skema Penelitian Unggulan Perguruan Tinggi, Tahun 2018.

### **DAFTAR PUSTAKA**

- Adel, A.M., H. Abou-Youssef, A.A. El-Gendy and A.M. Nada. 2010. Carboxymethylated Cellulose Hydrogel; Sorption Behavior and Characterization. *Nature and Science*. 8(8): 244-256.
- Ambjornsson, H.A., K. Schenzel, and U. Germgard. 2013. Carboxymethyl Cellulose Produced at Different Mercerization Conditions and Characterized by NIR FT Raman Spectroscopy in Combination with Multivariate Analytical Methods. *BioResources*. 8(2): 1918-1932.
- Chen, Xiaolin dan Gao, Congjie. 2011. A novel composite nanofiltration (NF) membrane prepared from sodium alginate/polysulfone by epichlorohydrin cross-linking. *Desalination and Water Treatment* 30 : 146–153

- Goncalves, Vanessa., Mauro Laranjeira, Valfredo Favere, and Rozangela Pedrosa. 2005. Effect of Crosslinking Agents on Chitosan Microspheres in Controlled Release of Diclofenac Sodium. *Polímeros: Ciência e Tecnologia*, vol. 15, no 1, p. 6-12
- Hoosain, F.H. 2016. A Dual Oral Intestinal Film For Pulsatile Release of a Mood Stabilizing Agent In The Treatment of Schizoaffective Disorder. [Thesis]. Johannesburg : University of The Witwatersrand Johannesburg.
- Musfiroh I., A. Nur Hasanah , and I. Budiman. 2013. The Optimization of Sodium Carboxymethyl Cellulose (Na-CMC) Synthesized from Water Hyacinth (*Eichhornia crassipes* (Mart.) Solm) Cellulose. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*. 4(4): 1092-1099.
- Pitaloka, A.B., Asep H.S., and Mohammad N. 2013. Water Hyacinth for Superabsorbent Polymer Material. *World Applied Sciences Journal*. 22 (5): 747-754.
- Rowe, R.C., P.J. Sheskey and M.E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipient*. Sixth Edition. London: The Pharmaceutical Press.
- Venkateswara RS, Durga RK, Padmalatha K. Invitro evaluation of salicylic acid release from an ointment and cream by agar plate method. *World Journal of Pharmacy and Pharmaceutical* 2014;4(1): 622-626.
- Veronica Stigsson, Göran Kloow, and Ulf Germgård. 2008. Some aspects on the possibility to influence the viscosity of the carboxymethyl cellulose. *OPAPEL-May*, (5) pp. 41-55.
- Xu, Y. X., Dzenis, Y. and Hanna, M. A. 2005. “Water solubility, thermal characteristics and biodegradability of extruded starch acetate foams”, *Industrial Crops and Products*. 21, 361– 368