

Original Article

# Optimasi Fosfatidilkolin dan Span 80 sebagai Penyusun Vesikel Transfersom Natrium Diklofenak menggunakan *Design-Expert*

Wa Ode Sitti Zubaydah<sup>\*)</sup>, Suryani, dan Nur Janna Kurniawati

Fakultas Farmasi, Universitas Halu Oleo, Kampus Hijau Bumi Tridharma, Anduonohu, Kec. Kambu, Kota Kendari, Sulawesi Tenggara 93232, Indonesia

\*Corresponding author: Wa Ode Sitti Zubaydah | Email: [woszubaydah@uho.ac.id](mailto:woszubaydah@uho.ac.id)

Received: 10 September 2022; Revised: 9 November 2022; Accepted: 2 December 2022; Published: 31 December 2022

**Abstrak:** Natrium diklofenak merupakan golongan NSAID (*Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs*) yang banyak diresepkan untuk inflamasi dan nyeri. Namun dalam penggunaannya secara oral, natrium diklofenak mengalami first pass metabolisme di hati sehingga hanya sekitar 50% saja obat yang sampai pada sirkulasi sistemik dan jika seringkali diberikan dengan dosis yang lebih tinggi dapat memperparah efek samping di saluran pencernaan. Karena beberapa kerugian diklofenak pada penggunaan oral, maka diklofenak dikembangkan ke sistem penghantaran transdermal dalam hal ini nanovesikel transfersom yang dipilih sebagai alternatif untuk mengatasi permasalahan tersebut. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi vesikel transfersom natrium diklofenak dengan perbandingan (4,5%:0,5%), (4,5%:1%), (4%:0,5%) dan (4%:1%) agar diperoleh perbandingan formula optimum vesikel transfersom natrium diklofenak dengan basis fosfatidilkolin kedelai dan span 80 menggunakan *Design Expert* dan untuk mengetahui karakteristik transfersom natrium diklofenak berupa efisiensi penjerapan, distribusi ukuran partikel dan zeta potensial. Optimasi formula transfersom menggunakan metode desain faktorial  $2^2$  dengan faktor fosfatidilkolin kedelai dan span 80 menggunakan respon efisiensi penjerapan dan ukuran vesikel. Hasil dari penelitian ini yaitu formula optimum dengan konsentrasi fosfatidilkolin kedelai 4,5% dan span 80 0,5% serta pengujian karakteristik vesikel transfersom Natrium diklofenak dengan efisiensi penjerapan 99,56%, distribusi ukuran partikel 160,1 nm dan zeta potensial -57,1 mV.

**Keywords:** Natrium diklofenak, vesikel transfersom, fosfatidilkolin, span 80, *Design Expert*

---

## 1. PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan golongan NSAID (*Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs*) derivat sederhana asam fenil asetat. Sebagai salah satu jenis obat NSAID natrium diklofenak memiliki efek analgesik, antirematik, antipiretik, dan antiinflamasi [1]. Faktanya, natrium diklofenak rute oral melewati metabolisme lintas pertama di hati sehingga hanya sekitar 50% obat mencapai sirkulasi sistemik. Metabolisme ekstensif ini adalah alasan mengapa natrium diklofenak memiliki bioavailabilitas oral yang buruk [2].

Natrium diklofenak untuk pemberian per oral seringkali diberikan dengan dosis yang lebih tinggi sehingga dapat memperparah efek samping di saluran pencernaan. Karena beberapa kerugian

diklofenak pada penggunaan per oral, maka diklofenak dikembangkan ke arah penggunaan topikal sebagai salah satu solusi alternatif. Sistem penghantaran topikal ini, bahan aktif tidak hanya dihantarkan secara transdermal dengan nyaman tetapi juga kadar obat dalam aliran darah dipertahankan konstan dalam waktu yang lama, bioavailabilitas meningkat, dan bila ada permasalahan, penghentian obat lebih mudah dilakukan dibandingkan dengan pemberian obat melalui rute yang lain [3].

Rute transdermal merupakan penghantaran obat melalui kulit ke sistemik yang dapat menghindari first pass metabolisme, pelepasan obat yang terkontrol, mengurangi efek samping obat, meningkatkan efek farmakologi, menghindari fluktuasi kadar obat, dan nyaman digunakan sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien [2]. Hambatan terbesar dalam penghantaran rute transdermal adalah adanya lapisan stratum korneum pada bagian kulit terluar. Lapisan stratum korneum tersusun secara rapat sehingga sulit ditembus oleh molekul-molekul dari luar. Berbagai pendekatan dilakukan untuk meningkatkan penetrasi melewati stratum korneum diantaranya dengan menggunakan sistem pembawa nanovesikel. Nanovesikel merupakan salah satu sistem penghantaran sediaan transdermal yang berbentuk kantung dengan ukuran nanometer. Nanovesikel terdiri dari liposom, niosom, dan transfersom [4].

Transfersom adalah suatu vesikel lipid yang memiliki deformabilitas paling baik di antara nanovesikel lainnya. Umumnya transfersom digunakan secara topikal. Vesikel ini terdiri dari fosfolipid dan *edge activator* (EA) yang merupakan surfaktan rantai tunggal. EA adalah bahan yang berperan dalam meningkatkan fleksibilitas dan deformabilitas dari transfersom sehingga dapat dengan mudah melewati stratum korneum [5].

Pada proses formulasi sediaan perlu dilakukan optimasi untuk menentukan formula terbaik dengan menggunakan data hasil evaluasi dari sediaan yang dibuat. Optimasi dapat diartikan sebagai pendekatan untuk mendapatkan kombinasi terbaik dari suatu produk atau karakteristik proses dibawah kondisi tertentu [6]. Data parameter-parameter evaluasi yang telah ditentukan diolah menggunakan berbagai macam metode. Pengolahan data dapat dilakukan lebih mudah menggunakan software. Salah satu software yang banyak digunakan adalah *Design Expert*. *Design Expert* menyediakan beberapa pilihan desain dengan fungsinya masing-masing, salah satunya adalah desain faktorial untuk melihat efek dan interaksi dari beberapa faktor dalam sebuah penelitian yang berfungsi untuk menemukan formulasi optimal [7].

Dalam penelitian ini akan dilakukan formulasi transfersom natrium diklofenak dalam fosfatidilkolin sebagai pembentuk utama vesikel serta span 80 sebagai surfaktan untuk meningkatkan elastisitas vesikel dan melakukan uji karakteristiknya yang meliputi efisiensi penyerapan, ukuran vesikel, distribusi ukuran partikel dan zeta potensial.

## 2. MATERIAL DAN METODE

### 2.1. Bahan

Natrium Diklofenak (Fagron Hellas, Yunani), etanol 96% pro Analisis (Merck, Jerman), fosfatidilkolin kedelai (Archer Daniels Midland Company, USA), span 80 (Bratachem, Jakarta), Phosphate Buffer Saline (PBS) pH 7,4 (Oxoid, Inggris). downloaded from the PubChem database (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>). The 3D structure of all ligands was saved in PDB format.

### 2.1.1. Pembuatan Transfersom

Pembuatan vesikel transfersom dilakukan dengan cara yang pertama ditimbang masing-masing fosfatidilkolin, span 80 dan zat aktif natrium diklofenak, dengan perbandingan masing-masing bahan 4.5:1, 4,5:0.5, 4:1 dan 4:0,5. Kemudian dimasukkan kedalam labu alas bulat yang telah didispersikan dalam etanol. Setelah itu larutan etanol diuapkan dengan rotary evaporator pada suhu 40°C dan diatur kecepatan putaran bekisar 60-130 rpm hingga terbentuk lapis tipis di dinding labu alas bulat yang ditandai dengan tidak adanya aliran dalam labu. film yang terbentuk dihidrasi dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 dan dirotasi dengan menggunakan shaker pada kecepatan 60 rpm selama 1 jam hingga vesikel mengembang. Vesikel yang terbentuk disonikasi dengan *bath sonicator* pada suhu ruang selama 30 menit dan disaring menggunakan kertas saring membran filter 0,22 mikron. Transfersom yang telah diperoleh disimpan dan dikarakterisasi. Tujuan sonikasi adalah untuk memperoleh ukuran partikel yang lebih kecil dan homogen. Transfersom yang telah diperoleh kemudian diamati stabilitas fisik secara visual.

**Tabel I.** Variasi Komposisi Transfersom Natrium Diklofenak

Bahan	Konsentrasi	Fungsi
Natrium Diklofenak (mg)	50	Zat aktif
Fosfatidilkolin (%)	4-4,5	Pembentuk vesikel
Span 80 (%)	0,5-1	Surfaktan
Etanol (%)	10	Pelarut
Buffer Fosfat PH 7,4 (%)	Ad 100	Medium penghidrasi

## 2.2. Karakterisasi Vesikel Transfersom

### 2.2.1. Efisiensi Penjerapan (%EE)

Jumlah obat yang terjerap dan yang tidak terjerap diukur dengan menghitung efisiensi penjerapan. Langkah awal dilakukan proses sentrifugasi selama 50 menit dengan kecepatan 2000 rpm terhadap masing-masing koloid transfersome natrium diklofenak. Supernatan yang berwarna jernih hasil sentrifugasi dihitung kadar obatnya menggunakan spektrofotometer UV-VIS yang sudah dilakukan validasi ( $R^2 = 0,99$ ; presisi nilai RSD 0,85%, akurasi 99,90%, LOD dan LOQ masing-masing 1,48 dan 4,50  $\mu\text{g/mL}$ ). Efisiensi penjerapan (EP) dinyatakan dengan persentase selisih jumlah obat yang dimasukkan dalam sistem transfersom dengan jumlah obat bebas dalam supernatan (**Persamaan 1**)

$$\%EP = (TD-FD)/TD \times 100\%$$

**Persamaan 1.** EP = Efisiensi Penjerapan; TD = Total senyawa yang terdapat dalam formula; FD = Jumlah senyawa yang terdapat dalam supernatan (tidak terjerap)

### 2.2.2. Pemeriksaan Bentuk dan Ukuran Vesikel

Pemeriksaan bentuk vesikel transfersom natrium diklofenak dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui vesikel yang terbentuk. Pemeriksaan bentuk vesikel dilakukan menggunakan alat mikroskop optik. Suspensi transfersom yang dihasilkan diteteskan pada kaca objek kemudian disebar secara merata agar tidak terjadi penumpukan sampel sehingga memungkinkan pengamatan vesikel terlihat jelas. Pengamatan dilakukan dengan perbesaran 100x karena vesikel transfersom dapat teramati secara jelas pada perbesaran tersebut. Setelah itu, gambar yang diperoleh dari

mikroskop diolah pada software ImageJ dan Microsoft Excel sehingga diperoleh diameter rata-rata ukuran vesikel transfersom natrium diklofenak.

### 2.2.3. Uji Distribusi Ukuran Partikel

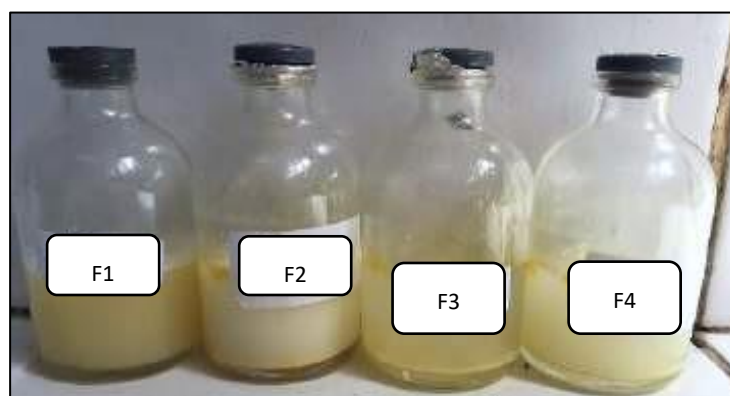
Analisis ini menggunakan PSA (*Particle Size Analyzer*) dengan type *dynamic light scattering*. Prinsip dasar alat ini adalah sampel akan ditembak dengan sinar laser dan akan terjadi penghamburan cahaya. Penghamburan cahaya tersebut akan dideteksi pada sudut tertentu. Larutan aquades digunakan sebagai baseline, kemudian sebanyak 10 mL sampel dimasukkan ke dalam kuvet. Setelah itu, akan terukur partikel globul-globul transfersom dan indeks polidispersitas. Transfersom dengan ukuran <400 nm akan lebih mudah berpenetrasi melewati lapisan kulit.

### 2.2.4. Zeta Potensial

Besarnya potensial zeta suatu partikel dapat digunakan untuk prediksi kestabilan transfersom. Potensial zeta diukur menggunakan alat *Zeta Sizer*. Suspensi transfersom diencerkan menggunakan air demin. Sebanyak 10 mL sampel yang telah diencerkan dimasukkan secara perlahan-lahan ke dalam kuvet khusus. Sampel dalam kuvet harus dipastikan bahwa tidak ada gelembung. Kuvet dimasukkan ke dalam alat dan diukur zeta potensial. Potensial zeta ditentukan berdasarkan pergerakan elektroforesis yaitu pergerakan relatif partikel yang disebabkan adanya muatan elektrik. Potensial zeta merupakan teknik untuk menentukan muatan permukaan pada koloid nanovesikel. Nilai potensial zeta suatu nanovesikel yang lebih besar dari +30 mV atau lebih kecil dari -30 mV menunjukkan derajat kestabilan yang tinggi.

## 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Transfersom natrium diklofenak dibuat dengan menggunakan metode hidrasi lapis tipis sehingga menghasilkan transfersom yang homogen dan memiliki ukuran partikel yang kecil. Metode ini banyak digunakan dalam pembuatan transfersom karena prosesnya mudah dilakukan dan tidak memakan waktu lama. Transfersom dibuat menggunakan kombinasi fosfolipid dengan surfaktan dalam 4 perbandingan konsentrasi yang berbeda, dengan rasio perbandingan fosfatidilkolin:span 80 untuk F1, F2, F3 dan F4 berturut turut adalah 4,5:1, 4,5:0,5, 4:1 dan 4:0,5. Visual transfersom natrium diklofenak dalam beberapa perbandingan komposisi fosfatidilkolin dan span 80 dapat dilihat pada gambar 1 berikut.



**Gambar 1.** Transfersom Natrium Diklofenak dengan Variasi Perbandingan Konsentrasi Fosfatidilkolin dan Span 80 : F1 (4,5:0,5); F2 (4,5:1); F3 (4,5:0,5); F4 (4,5:1)

Persentase efisiensi penyerapan menyatakan banyaknya jumlah zat aktif yang dienkapsulasi dalam sistem transfersom. Adapun nilai efisiensi penyerapan yang baik berkisar 80-100% [8]. Pada penelitian ini suspensi transfersom yang telah disentrifugasi mengalami pemisahan antara komponen sedimen vesikel yang menyerap zat aktif natrium diklofenak dengan supernatan

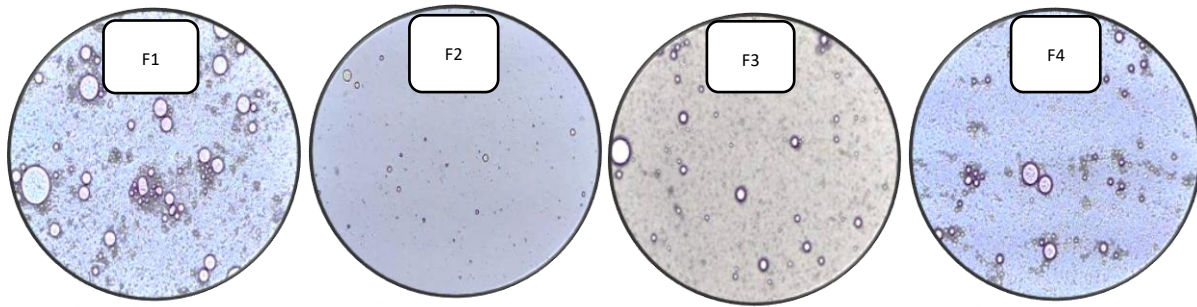
yang mengandung zat aktif yang tidak terjerap. Dalam perhitungan penentuan %EE digunakan kadar zat aktif natrium diklofenak dalam supenatan sehingga dapat diketahui jumlah obat yang terjerap. Hasil uji efisiensi penyerapan dapat dilihat pada Tabel 2.

**Tabel 2.** Persen Efisiensi Penjerapan

Formula	Fosfatidilkolin:Span 80	Efisiensi Penjerapan (%)
1	4,5:1	99,46 ± 0,01
2	4,5:0,5	99,52 ± 0,02
3	4:1	99,13 ± 0,10
4	4:0,5	99,32 ± 0,03

Hasil pengukuran efisiensi penyerapan transfersom natrium diklofenak dalam penelitian ini hampir mendekati 100% yang berada pada rentang 99,13-99,52%. Formula yang mendapatkan efisiensi paling tinggi didapatkan pada formula 2, sedangkan yang paling rendah didapatkan pada formula 3. Efisiensi penyerapan yang tinggi ini dipengaruhi oleh perbandingan konsentrasi yang tepat dari fosfatidilkolin dan span 80. Peningkatan konsentrasi fosfatidilkolin memungkinkan meningkatkan jumlah vesikel yang terbentuk sehingga kapasitas obat yang dapat terjerap menjadi lebih besar. serta dengan banyaknya jumlah konsentrasi span 80 memungkinkan meningkatkan efisiensi penyerapan dan peningkatan kelarutan obat yang ada dalam transfersom [2]. Rasio penggunaan fosfolipid dan span 80 sangat mempengaruhi efisiensi penyerapan transfersom yang dihasilkan. Efisiensi penyerapan dapat menurun seiring dengan penambahan jumlah konsentrasi surfaktan yang melebihi batas [9]. Secara umum, telah dilaporkan bahwa efisiensi penyerapan dapat menurun karena adanya konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi. Hal ini terjadi karena hasil dari peningkatan permeabilitas membran vesikel karena susunan molekul surfaktan dalam struktur bilayer lipid vesikular, yang dapat menghasilkan pori-pori di dalam membran vesikular dan menyebabkan peningkatan fluiditas dan mendorong kebocoran obat yang terperangkap [10]. Selain itu, berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rachim dkk (2012) yang telah berhasil memformulasikan transfersom menyatakan bahwa transfersom dengan surfaktan span 80 yang memiliki nilai HLB rendah dapat mempengaruhi efisiensi penyerapan. Semakin rendah nilai HLB dari surfaktan maka semakin tinggi pula lipofilisitas dari surfaktan span 80 yang akan memfasilitasi interaksinya dengan lipid bilayer yang mengarah pada peningkatan efisiensi penyerapan obat. Pada proses formulasi perlu dilakukan optimasi untuk menentukan formula terbaik dengan menggunakan data hasil evaluasi dari sediaan yang dibuat.

Pengujian ukuran vesikel transfersom natrium diklofenak dilakukan dengan menggunakan mikroskop cahaya dengan perbesaran 100 kali. Hasil dari mikroskop kemudian diolah di *software Image-J* versi 2022. *Image-J* adalah *software* pengolahan gambar digital berbasis Java yang dibuat oleh Wayne Rasband dari Research Services Branch, National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA. Penggunaan *ImageJ* dalam analisis gambar digital telah digunakan secara luas dalam bidang kesehatan dan biologi. Hasil pengukuran ukuran vesikel dapat dilihat pada Gambar 2 dan Tabel 3.



**Gambar 2.** Hasil Pengamatan Vesikel Transfersom Natrium Diklofenak Menggunakan Mikroskop

**Tabel 3.** Hasil Pengukuran Vesikel Transfersom Natrium Diklofenak

Formula	Fosfatidilkolin:Span 80	Ukuran Vesikel Transfersom (nm)
1	4,5:1	350,71 ± 14,06
2	4,5:0,5	137,21 ± 13,02
3	4:1	243,16 ± 10,49
4	4:0,5	289,44 ± 15,14

Pada Tabel 3 menunjukkan bahwa perbandingan jumlah penggunaan fosfatidilkolin : span 80 memiliki pengaruh terhadap ukuran partikel yang dihasilkan. Hasil rata-rata ukuran vesikel yang paling kecil didapatkan pada formula 2 dan rata-rata ukuran vesikel yang paling besar diperoleh pada formula 4. Hasil ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi fosfatidilkolin dan span 80 akan menghasilkan ukuran vesikel yang besar. Peningkatan jumlah surfaktan dapat membentuk dispersi transfersom dengan ukuran partikel yang lebih besar. Ketika konsentrasi surfaktan ditingkatkan, ukuran vesikel meningkat secara substansial. Hal ini disebabkan pembentukan struktur misel bukan vesikel. Konsentrasi yang terlalu tinggi dapat menyebabkan transfersom kehilangan struktur vesikelnnya karena pembentukan misel yang berlebihan [9].

Konsentrasi surfaktan yang lebih tinggi akan meningkatkan pembentukan jumlah vesikel [10]. Peningkatan konsentrasi fosfatidilkolin dilaporkan dapat menurunkan ukuran vesikel. Kemampuan surfaktan dalam memperkecil ukuran partikel ini meningkatkan proses perpindahan surfaktan dari lingkungan yang lipofil ke lingkungan air sehingga terbentuk sistem nanoemulsi [11]. Pada peningkatan konsentrasi fosfatidilkolin menghasilkan enkapsulasi obat yang tinggi dan ukuran vesikel yang lebih kecil dibandingkan dengan konsentrasi rendah, hal ini dipengaruhi oleh span 80 yang memiliki sisi aktif pada permukaannya dan bergabung secara tegak lurus ke permukaan membran lipid bilayer yang akan mengganggu rantai asil dari matriks lipid pada fosfatidilkolin dan menghasilkan peningkatan kelarutan obat serta merenggangnya ukuran vesikel menjadi lebih kecil yang berguna memfasilitasi penetrasi ke dalam lapisan ganda lipid [12].

Optimasi formula dilakukan dengan menggunakan perangkat lunak *Design-Expert*. Metode optimasi yang dipilih adalah desain faktorial  $2^2$  (2 faktor yaitu fosfatidilkolin dan span 80) serta 2 respon yaitu efisiensi penyerapan dan ukuran vesikel yang memungkinkan untuk menentukan suatu formula optimum dari vesikel transfersom dan digunakan untuk mengetahui area optimum dari

komposisi kombinasi basis transfersom yaitu fosfatidilkolin dan span 80. Variabel bebas dimasukkan beserta batas atas dan bawah dari masing-masing variabel, yaitu fosfatidilkolin (4-4,5%) dan span 80 (0,5-1%). Selain itu dimasukkan respon yang diinginkan, yaitu efisiensi penjerapan dan ukuran partikel. Nilai persentase batas atas dan batas bawah dimasukkan ke dalam software dan akan mengeluarkan 12 *run* formula. Selanjutnya akan dibuat sediaan sebanyak 12 formula dari hasil *run* formula yang selanjutnya akan dievaluasi respon yang meliputi efisiensi penjerapan dan ukuran partikel. Tujuan digunakan 2 respon terhadap 12 *run* formula berdasarkan *Design Expert* yaitu karena efisiensi penjerapan dan ukuran partikel dapat berpengaruh terhadap karakteristik transfersom yang baik. Hasil *run* 12 formula yang telah dilakukan evaluasi respon akan di optimasi lagi dengan memasukkan data respon kemudian dilakukan analisis sehingga *Design Expert* akan mengeluarkan 1 formula optimal. Hasil respon yang diperoleh untuk menentukan daerah optimum dengan metode desain faktorial dapat dilihat pada Tabel 4.

**Tabel 4.** Hasil Pengukuran Respon Efisiensi Penjerapan dan Ukuran Vesikel Sebagai Penentu Formula Optimum

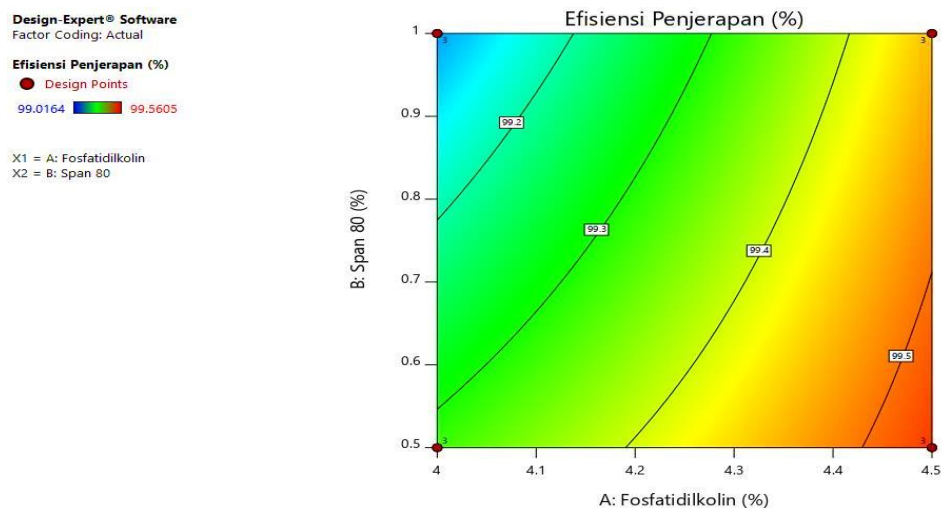
Run	Faktor		Respon	
	A:Fosfatidilkolin (%)	B: Span 80 (%)	Efisiensi Penjerapan (%)	Ukuran Vesikel (nm)
1	4	1	99,2356	337,592
2	4,5	1	99,4732	246,545
3	4,5	1	99,4321	224,505
4	4,5	0,5	99,5227	134,196
5	4,5	1	99,4561	258,455
6	4	1	99,0065	371,931
7	4	0,5	99,3227	276,864
8	4,5	0,5	99,4937	123,013
9	4,5	0,5	99,5552	154,460
10	4	1	99,0338	342,621
11	4	0,5	99,3535	302,545
12	4	0,5	99,2629	288,925

Formula yang paling optimum dapat ditentukan dengan nilai desirability maksimum. Nilai desirability merupakan nilai fungsi untuk tujuan optimasi yang menunjukkan kemampuan program untuk memenuhi keinginan berdasarkan kriteria yang ditetapkan pada produk akhir. Nilai desirability yang semakin mendekati nilai 1,0 menunjukkan kemampuan program untuk menghasilkan produk yang dikehendaki semakin sempurna [7]. Pada hasil pengaplikasiannya *Design Expert* mengeluarkan 5 formula dimana dari 5 formula tersebut yang menjadi formula terpilih yang mendekati nilai 1,0 yaitu formula pertama dengan nilai desirabilitynya 0.876 dapat dilihat Tabel 5.

Tabel 5. Solusi Formula 1-12 Berdasarkan Nilai *Desirability*

Fosfatidilkolin	Span 80	Efisiensi Penjerapan	Ukuran Vesikel	Desirability	
4,500	0,500	99,524	137,219	0,876	Selected
4,498	0,500	99,523	137,837	0,874	
4,500	0,509	99,523	139,090	0,870	
4,500	0,513	99,522	139,971	0,867	
4,500	0,515	99,522	140,369	0,865	

Formula optimal juga dapat dilihat dari hasil *Contour plot* yang dihasilkan oleh *Design Expert* yang dapat dilihat pada gambar 3 dan gambar 4 ntuk melihat apakah ada interaksi yang terjadi perlu dilakukan analisis terhadap *Contour plot* . *Contour plot* akan menunjukkan suatu respon yang akan berubah tergantung pada level dari faktor yang ditetapkan.



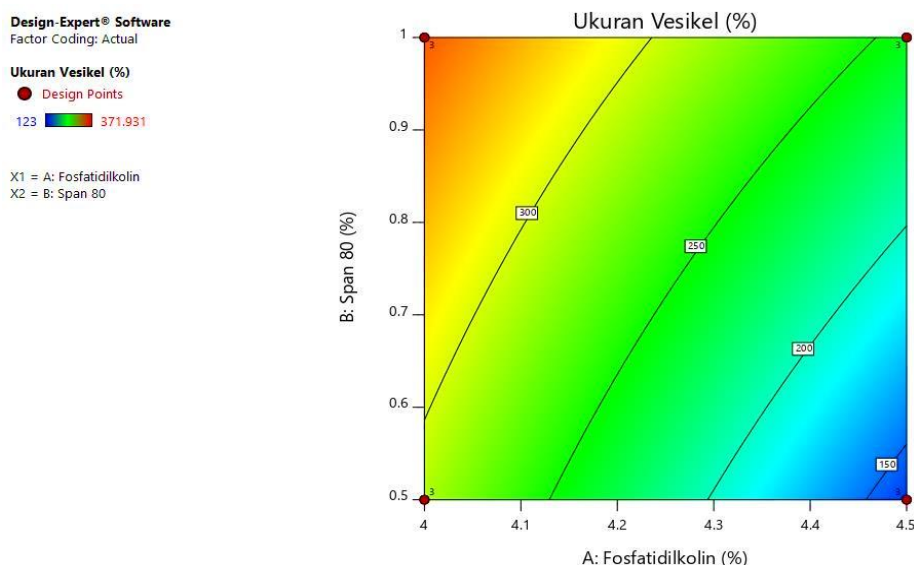
Gambar 3. Grafik *Contour Plot* Efisiensi Penjerapan Vesikel Transfersom Natrium Diklofenak

*Contour plot* pada Gambar 3. terdapat warna hijau hingga jingga pada faktor fosfatidilkolin yang berarti bahwa semakin tinggi konsentrasi fosfatidilkolin maka akan meningkatkan efisiensi penyerapan obat dari transfersom dan pada faktor span 80 ditunjukkan dengan gambar berwarna hijau hingga biru yang berarti bahwa semakin tinggi konsentrasi span 80 akan menurunkan efisiensi penyerapan obat dari transfersom. Interaksi ini memang diharapkan terjadi untuk mendapatkan sifat fisik optimum yang dikehendaki. Pada diagram *Contour plot* di atas terlihat bahwa formula yang terpilih sebagai formula optimum menurut software adalah formula yang memiliki gradasi warna merah dan hijau yaitu fosfatidilkolin 4,5% dan span 80 0,5%, dengan efisiensi penyerapan obat yang diinginkan yang paling besar.

Efisiensi penyerapan dalam transfersom tergantung pada konsentrasi surfaktan dalam



bilayer. Awalnya, dengan meningkatkan konsentrasi surfaktan, ada peningkatan efisiensi penyerapan. Namun, setelah tingkat ambang batas konsentrasi surfaktan, peningkatan surfaktan lebih lanjut menyebabkan penurunan efisiensi jebakan. Hal ini mungkin disebabkan oleh fakta bahwa pada konsentrasi tertentu, molekul surfaktan berasosiasi dengan lapisan ganda fosfolipid, menghasilkan partisi obat yang lebih baik. Jadi di atas konsentrasi 0,5% dari surfaktan, molekul dapat mulai membentuk misel dalam bilayer yang mengakibatkan pembentukan pori pada membran vesikel dan konversi lengkap membran vesikel menjadi misel campuran. Misel campuran ini dilaporkan memiliki daya dukung obat yang lebih rendah dan permeasi kulit yang buruk [13].



**Gambar 4.** Grafik *Contour Plot* Ukuran Vesikel Transfersom Natrium Diklofenak

Grafik *Contour plot* pada Gambar 4 mendeskripsikan adanya interaksi antara dua faktor terhadap besarnya ukuran partikel, hal ini ditandai dengan gambar berwarna hijau hingga biru yang berarti bahwa semakin tinggi konsentrasi fosfatidilkolin maka akan akan menurunkan ukuran vesikel transfersom dan span 80 ditandai dengan gambar warna hijau hingga jingga yang berarti bahwa semakin tinggi konsentrasi span 80 akan meningkatkan ukuran partikel transfersom natrium diklofenak. Interaksi ini memang diharapkan terjadi untuk mendapatkan sifat fisik optimum yang dikehendaki. Pada diagram *Contour plot* di atas terlihat bahwa formula yang terpilih sebagai formula optimum menurut *software* adalah formula yang memiliki gradasi warna biru dan hijau yaitu fosfatidilkolin 4,5% dan span 80 0,5% dengan ukuran partikel yang diinginkan yaitu yang paling kecil.

Deformabilitas transfersom tergantung pada komposisi *edge activator* yang digunakan. Aktivator tepi adalah komponen pelembut bilayer, seperti surfaktan biokompatibel yang berfungsi meningkatkan fleksibilitas dan permeabilitas bilayer lipid. Konsentrasi span 80 yang terlalu tinggi dapat menyebabkan transfersom kehilangan struktur vesikelnnya karena pembentukan misel yang

berlebihan [14]. Peningkatan jumlah surfaktan dapat membentuk dispersi transfersom dengan ukuran partikel yang lebih besar. Ketika konsentrasi surfaktan ditingkatkan, ukuran vesikel meningkat secara substansial. Hal ini disebabkan pembentukan struktur misel bukan vesikel. Konsentrasi yang terlalu tinggi dapat menyebabkan transfersom kehilangan struktur vesikelnnya karena pembentukan misel yang berlebihan [13].

Hasil karakterisasi morfologi vesikel dan persen efisiensi penjerapan menunjukkan bahwa F2 dengan perbandingan 4,5:0,5 merupakan formula optimum pada formulasi transfersom natrium diklofenak, sehingga F2 dapat dilanjutkan pada karakterisasi ukuran distribusi partikel serta indeks polidispersitas menggunakan instrumen *Particle Size Analyzer* dan *Zeta Sizer*. Data yang didapatkan untuk ukuran distribusi partikel yaitu 160,7 nm dengan nilai polidispersitas 0,253 dan nilai zeta potensialnya yaitu -57,1 mV.

Hasil pengukuran yang dilakukan menunjukkan bahwa vesikel transfersom natrium diklofenak telah memenuhi syarat bentuk dan ukuran transfersom yaitu termasuk dalam kategori vesikel besar lapis tunggal atau *Large Unilameral Vesicle* (LUV) dengan rentang ukuran vesikel 100-400 nm. Transfersome dengan ukuran lebih kecil dari 400 nm akan lebih mudah berpenetrasi melewati lapisan kulit [15]. Indeks polidispersitas berfungsi untuk menentukan kestabilan fisik suatu sistem dispersi. Nilai polidispersitas <0,5 memiliki rentang distribusi dan ukuran yang homogen yang menunjukkan vesikel yang homogen dengan stabilitas fisik yang tinggi. Semakin dekat nilai indeks polidispersitas dengan 0, maka semakin homogen ukuran vesikel [2]. Zeta potensial adalah perbedaan potensial antara lapisan permukaan partikel. Pada permukaan partikel, muatan listrik yang tinggi akan mencegah terjadinya agregasi dari nanopartikel dikarenakan gaya tolak antar partikel yang kuat dapat mencegah adanya agregasi antar partikel [16]. Nilai potensial zeta suspensi transfersom yang dikatakan stabil adalah nilai potensial zeta yang menjauhi titik isoelektrik yaitu 0 dan berada lebih besar dari +30 mV atau lebih kecil dari -30 mV [15]. Nilai potensial zeta yang negatif dikarenakan komponen fosfatidilkolin yang digunakan fosfatidilkolin kedelai merupakan komponen *zwitterionic* dengan titik isoelektrik diantara 6-7, sedangkan media hidrasi yang digunakan adalah pH 7,4. Pada kondisi pH lebih tinggi dari titik isoelektrik, fosfatidilkolin kedelai memiliki muatan negatif [2].

#### 4. KESIMPULAN

Formulasi optimum transfersom dengan perbandingan fosfatidilkolin dan span 80 sebesar 4,5:0,5 menghasilkan transfersom dengan karakter vesikel optimum yakni ukuran partikel 160,7 nm, zeta potensial -57,1 mV dan zeta potensial -57,1 mV.

## References

1. Pradita, T. I. dan Rejeki, S. Uji Daya Antiinflamasi Ekstrak Etanol Daun Mangkoka (*Nothopanax Scutellarium Merr.*) pada Mencit Yang Diinduksi Karagenin. *Indonesian Journal on Medical Science*, Vol. 9(1), 27-32, 2022.
2. Nurmahliati, H.; Widodo, F., dan Puspita, O.E. Effect of Soy Lecithin and Sodium Cholate Concentration on Characterization Pterostilbene Transfersomes. *Pharmaceutical Journal of Indonesia*, Vol. 005(02), 109–115, 2020.
3. Purwanti, T.; Erawati, T., Rosita, N., Suyuti, A., dan Chilmi, U. Pelepasan Dan Penetrasi Natrium Diklofenak Sistem Niosom Span 60 Dalam Basis Gel HPMC 4000. *PharmaScientia*, Vol. 2(1), 1–12, 2013.
4. Walve J.R.; Bakliwal S.R., Rane B.R., Pawar S.P. Transfersomes: A Surrogated Carrier for Transdermal Drug Delivery System," *Int J Appl Bio Pharm Technol*, Vol. 2, 201-14, 2011.
5. Ramadan, D. dan Mun'im, A. Pemanfaatan Nanoteknologi dalam Sistem Penghantaran Obat Baru untuk Produk Bahan Alam (Utilization of Nanotechnology in Drug Delivery System for Natural Products). *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia* , Vol. 14(2), 118–127, 2017.
6. Singh B. S.; Kapil R, Ahuja N. Systematic Optimisation of Drug Delivery Systems: An Insight. *The Pharma Review*, Vol. 7, 146–186, 2009.
7. Ramadan D.; Goldie A.W., dan Effionora A. Novel Transdermal Ethosomal Gel Containing Green Tea (*Camellia sinensis L. Kuntze*) Leaves Extract: Formulation and In vitro Penetration Study. *Journal Young Pharm*, Vol.9(3), 24-27, 2017.
8. Indalifiany, A.; Malaka, M. , Sahidin, Fristiohady, A., dan Andriani, R. Formulasi dan Uji Stabilitas Fisik Nanoemulgel Ekstrak Etanol Spons *Petrosia Sp.* *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, Vol.7(3), 321–331, 2021.
9. Patel, R.; Singh, S. K., Singh, S., Sheth, N. R., dan Gendle, R. Development and Characterization of Curcumin Loaded Transfersome for Transdermal Delivery. *Journal of pharmaceutical sciences and research*, Vol. 1(4), 71-80, 2009.
10. Opatha, S. A. T.; Titapiwatanakun, V., dan Chutoprapat, R. Transfersomes: A Promising Nanoencapsulation Technique for Transdermal Drug Delivery. *Pharmaceutics*, Vol. 12(9), 855, 2020.
11. Kuncahyo I.; Juniar KR dan M. Muchalal. Pengaruh Perbandingan Tween 80 dan Fosfatidilkolin Pada Formulasi Transfersom Naringenin dan Kajian Permeasi Berbasis Hidrogel. *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, Vol. 3 (1), 327-338, 2021.
12. Sun J.; Deng Y., Wang S., Cao J dan Gak J. Liposomes Incorporating Sodium Deoxycholate for Hexamethylmelamine (HMM) Oral Delivery: Development, Characterization, And In Vivo Evaluation. *Journal Drug Delivery*, Vol. 17(3), 164-170, 2010.
13. Gupta, A.; Aggarwal, G., Singla, S., dan Arora, R. Transfersomes: A Novel Vesicular Carrier for Enhanced Transdermal Delivery of Sertraline: Development, Characterization, And Performance Evaluation. *Scientia Pharmaceutica*, Vol. 80(4), 1061-1080, 2012.
14. Dalimunthe, I. G., dan Syahputra, R. Edge Activator: Effect of Concentration Variation of Tween 80 on Characteristics and Rate of Diffusion Transfersome Sodium Diclofenac. *Journal Syifa Sciences and Clinical Research*, Vol. 3(2), 78–86, 2021.

15. Ratnasari, D., dan Anwar, E. Karakterisasi Nanovesikel Transfersom Sebagai Pembawa “Rutin” Dalam Pengembangan Sediaan Transdermal. *Jurnal Farmamedika (Pharmamedica Journal)*, Vol. 1(1), 12–18, 2016.
16. Rachim, P. F.; Mirta, E. L., dan Thoha, M. Y. Pembuatan Surfaktan Natrium Lignosulfonat Dari Tandan Kosong Kelapa Sawit Dengan Sulfonasi Langsung. *Jurnal Teknik Kimia*, Vol. 18(1), 41–46, 2012.



© 2022 by the authors. Submitted for possible open access publication under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).