

PENGARUH PROPILENGLIKOL TERHADAP KARAKTERISASI DAN LAJU DIFUSI ETOSOME KALIUM DIKLOFENAK SEBAGAI SISTEM PENGHANTARAN TRANSDERMAL

Faradila Ratu Cindana Mo'o¹, Rifka Anggraini Anggai¹

¹*Jurusan Farmasi dan Ilmu Kesehatan, Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo, Gorontalo, 96128, Indonesia*

Info Artikel

Riwayat Artikel:

Tanggal Dikirim: 10 Juni 2025

Tanggal Diterima: 30 Juni 2025

Tanggal Dipublish: 30 Juni 2025

Kata Kunci: Kalium Diklofenak, Propilenglikol, Etosom

Penulis Korespondensi:

Faradila Ratu Cindana Mo'o

Email: faradilaratu@ung.ac.id

Abstrak

Latar belakang: Sistem penghantaran transdermal menawarkan alternatif terapi yang efisien dan nyaman, terutama dalam pengobatan nyeri kronis. Etosome merupakan sistem penghantaran berbasis lipid yang memiliki fleksibilitas tinggi dalam menembus lapisan kulit. Penambahan propilenglikol (PG) sebagai enhancer dapat mempengaruhi karakteristik fisik vesikel serta meningkatkan laju difusi obat.

Tujuan: Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi pengaruh variasi konsentrasi propilenglikol terhadap karakterisasi fisik dan laju difusi in vitro kalium diklofenak dalam sistem etosome.

Metode: Etosome kalium diklofenak diformulasikan dengan variasi konsentrasi PG (10%, 20%, dan 30%). Evaluasi meliputi pengukuran ukuran partikel, indeks polidispersitas, potensial zeta, efisiensi penjerapan, pH, serta laju difusi obat melalui membran selulosa menggunakan alat Franz diffusion cell.

Hasil: Peningkatan konsentrasi PG dari 10% ke 30% menyebabkan penurunan ukuran partikel, peningkatan stabilitas vesikel (potensial zeta lebih negatif), peningkatan efisiensi penjerapan obat, dan peningkatan laju difusi kalium diklofenak. Formula dengan 20% PG menunjukkan karakteristik paling seimbang antara stabilitas fisik dan kemampuan penetrasi.

Kesimpulan: Konsentrasi propilenglikol berpengaruh signifikan terhadap karakteristik dan laju difusi etosome kalium diklofenak. Konsentrasi 20% PG memberikan hasil paling optimal dan potensial dikembangkan sebagai sistem penghantaran transdermal yang efektif.

Jurnal Farmanesia

e-ISSN: 2528-2484

Vol. 12 No. 1 Juni, 2025 (Hal 12-18)

Homepage: <https://e-journal.sari-mutiara.ac.id/index.php/2>

DOI: <https://doi.org/10.51544/jf.v12i1.5982>

How To Cite: Mo'o, Faradila Ratu Cindana, and Rifka Anggraini Anggai. 2025. "Pengaruh Propilenglikol Terhadap Karakterisasi Dan Laju Difusi Etosome Kalium Diklofenak Sebagai Sistem Penghantaran Transdermal." *Jurnal Farmanesia* 12 (1): 12–18. <https://doi.org/https://doi.org/10.51544/jf.v12i1.5982>.



Copyright © 2025 by the Authors, Published by Program Studi Farmasi Fakultas Farmasi dan Ilmu Kesehatan Universitas Sari Mutiara Indonesia. This is an open access article under the CC BY-SA Licence ([Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/)).

1. Pendahuluan

Kalium diklofenak merupakan salah satu obat antiinflamasi non-steroid (OAINS) yang banyak diresepkan untuk mengatasi kondisi peradangan akut maupun kronis, seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, dan nyeri pasca operasi. Obat ini bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase (COX), yang berperan dalam biosintesis prostaglandin, mediator utama peradangan dan nyeri. Meskipun efektif, penggunaan oral jangka panjang dari kalium diklofenak sering kali menimbulkan efek samping gastrointestinal, termasuk iritasi lambung, ulkus peptikum, dan bahkan perdarahan saluran cerna. Selain itu, bioavailabilitasnya dapat dipengaruhi oleh metabolisme lintas pertama di hati (first-pass metabolism), yang menyebabkan penurunan konsentrasi obat yang mencapai sirkulasi sistemik (1-3).

Untuk mengatasi keterbatasan ini, sistem penghantaran transdermal dikembangkan sebagai pendekatan alternatif yang lebih aman dan efektif. Sistem ini memungkinkan obat untuk diserap melalui kulit dan masuk ke dalam sirkulasi sistemik secara langsung, sehingga menghindari jalur pencernaan dan hati. Selain itu, penghantaran transdermal dapat memberikan pelepasan obat yang terkontrol, memperpanjang durasi kerja, dan meningkatkan kepatuhan pasien karena penggunaannya yang non-invasif dan nyaman.

Ethosome adalah salah satu sistem penghantaran transdermal berbasis vesikel yang terdiri dari fosfolipid, etanol, dan air. Keunggulan utama ethosome dibandingkan liposom konvensional terletak pada kandungan etanolnya yang tinggi, yang meningkatkan fleksibilitas membran vesikel dan kemampuannya untuk menembus lapisan stratum korneum yang merupakan penghalang utama penetrasi obat melalui kulit. Selain etanol, penambahan enhancer penetrasi kulit seperti propilenglikol (PG) diketahui dapat meningkatkan efisiensi penghantaran obat. PG memiliki sifat kosolven dan humektan, serta mampu menurunkan tegangan antarmuka dan meningkatkan fluiditas lapisan lipid di stratum korneum, sehingga mempercepat permeasi obat. Namun demikian, pemilihan konsentrasi PG yang tepat sangat penting, karena konsentrasi yang terlalu tinggi dapat menyebabkan iritasi kulit, gangguan integritas struktur ethosome, atau bahkan ketidakstabilan fisik formulasi (4-5).

Oleh karena itu, penting untuk mengevaluasi secara sistematis pengaruh konsentrasi propilenglikol terhadap karakteristik fisik, efisiensi penyerapan, dan laju difusi obat dari sistem ethosome yang mengandung kalium diklofenak. Penelitian ini bertujuan untuk mengidentifikasi konsentrasi optimum PG yang mampu meningkatkan efektivitas penghantaran transdermal tanpa mengorbankan stabilitas sistem. Hasil dari studi ini diharapkan dapat memberikan kontribusi terhadap pengembangan formulasi transdermal yang lebih aman, efektif, dan aplikatif dalam terapi peradangan kronis (6-8).

2. Metode

Metode harus disusun sebagai berikut:

2.1 Desain Penelitian

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental laboratorium murni yang dirancang untuk mengevaluasi pengaruh variasi konsentrasi propilenglikol terhadap karakteristik fisik dan laju difusi *in vitro* kalium diklofenak dalam sistem penghantaran transdermal berbasis *ethosome*. Desain ini bertujuan mengamati hubungan kausal antara perubahan konsentrasi propilenglikol sebagai variabel bebas dan parameter fisik serta farmasetik *ethosome* sebagai variabel terikat, melalui pendekatan post-test only control group design tanpa subjek manusia.

2.2 Pengaturan dan Sampel

Penelitian dilakukan di laboratorium farmasetika dan biologi molekuler pada

bulan Mei hingga Juni 2025. Populasi dalam penelitian ini adalah seluruh formula *ethosome* kalium diklofenak yang mungkin dikembangkan dengan berbagai konsentrasi propilenglikol. Sampel yang digunakan adalah tiga kelompok formula *ethosome* yang berbeda berdasarkan variasi konsentrasi propilenglikol, yaitu 10%, 20%, dan 30% (masing-masing sebagai F1, F2, dan F3). Strategi pengambilan sampel dilakukan secara **purposive sampling** karena setiap formula dikembangkan secara spesifik untuk tujuan perbandingan karakteristik fisik dan difusi. Tidak dilakukan perhitungan ukuran sampel karena penelitian bersifat eksperimental laboratorium yang fokus pada karakteristik formula sediaan.

2.3 Intervensi (berlaku untuk studi eksperimental)

Intervensi dalam penelitian ini berupa pemberian variasi konsentrasi propilenglikol (PG) dalam formula *ethosome* kalium diklofenak. Tiga formula disiapkan: F1 (10% PG), F2 (20% PG), dan F3 (30% PG), sementara komponen lain seperti etanol (40%) dan fosfatidilkolin (3%) dipertahankan konstan. Proses formulasi melibatkan pelarutan PC dalam etanol dan PG, kemudian penambahan akuades di bawah homogenisasi (1000 rpm selama 45 menit), dan disonifikasi selama 5 menit. Seluruh intervensi dilakukan oleh peneliti utama di laboratorium terstandar.

2.4 Pengukuran dan pengumpulan data

Pengumpulan data dilakukan dengan beberapa instrumen laboratorium sebagai berikut: Ukuran partikel dan indeks polidispersitas (PDI) diukur menggunakan alat Dynamic Light Scattering (DLS); Potensial zeta dianalisis dengan zetasiser untuk mengevaluasi stabilitas elektrostatis; Efisiensi penjerapan (Entrapment Efficiency, EE%) diukur dengan metode sentrifugasi dan dianalisis secara spektrofotometri UV pada panjang gelombang 276 nm; pH formulasi diukur menggunakan pH meter terkalibrasi; Laju difusi in vitro diukur menggunakan alat Franz diffusion cell dengan membran selulosa (MWCO 12–14 kDa) selama 8 jam. Sampel diambil secara berkala dan dianalisis secara spektrofotometri; Semua instrumen yang digunakan merupakan perangkat valid dan telah terstandarisasi secara internasional. Prosedur pengambilan data dilakukan oleh peneliti utama tanpa asisten peneliti.

2.5 Analisis data

Data hasil pengukuran dianalisis secara **kuantitatif deskriptif dan inferensial**. Rata-rata dan standar deviasi dihitung untuk semua parameter. Analisis statistik dilakukan menggunakan perangkat lunak **IBM SPSS Statistics versi 25**, dengan uji ANOVA satu arah diikuti uji post hoc Tukey untuk menentukan perbedaan bermakna antar kelompok formula. Nilai signifikansi ditentukan pada $p < 0,05$.

2.6 Dapat dipercaya/ketelitian (berlaku untuk penelitian kualitatif)

Bagian ini tidak berlaku karena penelitian menggunakan pendekatan kuantitatif eksperimental, bukan pendekatan kualitatif.

2.7 Pertimbangan etika

Penelitian ini tidak melibatkan subjek manusia maupun hewan, sehingga tidak memerlukan persetujuan etik dari komite etik penelitian kesehatan. Namun, seluruh prosedur laboratorium dilakukan sesuai dengan standar keselamatan dan etika penelitian eksperimental yang berlaku.

3. Hasil

1. Ukuran Partikel dan PDI

Tabel 1. Ukuran Partikel dan PDI

Formula	Ukuran Partikel (nm)	PDI	Potensial Zeta (mV)
F1	178.5 ± 3.2	0.312	-28.6 ± 1.1
F2	143.2 ± 2.7	0.291	-32.1 ± 0.9
F3	121.9 ± 4.1	0.276	-35.7 ± 1.3

Peningkatan PG menurunkan ukuran partikel dan meningkatkan kestabilan sistem (potensial zeta < -30 mV).

2. Efisiensi Penjerapan (EE%)

Tabel 2. Efisiensi Penjerapan (EE%)

Formula	EE% Kalium Diklofenak
F1	71.5 ± 1.6
F2	80.2 ± 1.2
F3	83.7 ± 1.8

PG meningkatkan kelarutan kalium diklofenak dan interaksi dengan lipid, sehingga meningkatkan efisiensi penjerapan.

3. pH Formulasi

Semua formula berada pada kisaran pH 5.1–5.6 yang masih aman untuk kulit.

4. Laju Difusi In Vitro

Tabel 3. Laju Difusi In Vitro

Formula	Flux (µg/cm ² /jam)	Kumulatif (8 jam) (µg/cm ²)
F1	25.3 ± 2.1	201.8 ± 6.5
F2	38.6 ± 1.9	284.5 ± 5.2
F3	43.2 ± 2.3	319.4 ± 7.1

4. Pembahasan

Hasil pengujian menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi propilenglikol (PG) dari 10% menjadi 30% menyebabkan penurunan ukuran partikel ethosome secara signifikan, dari $178,5 \pm 3,2$ nm (F1) menjadi $121,9 \pm 4,1$ nm (F3). PG merupakan senyawa hidrofilik dengan kemampuan ko-solvasi yang baik, sehingga dapat meningkatkan kelarutan komponen lipid dan mempercepat pembentukan vesikel yang lebih kecil saat proses homogenisasi dan sonikasi. Selain itu, PG menurunkan tegangan permukaan larutan, yang menyebabkan proses pembentukan vesikel berlangsung lebih efisien dan menghasilkan ukuran partikel lebih kecil dan lebih homogen (9-11). Hal ini diperkuat dengan hasil indeks polidispersitas (PDI) yang menurun seiring meningkatnya konsentrasi PG (dari 0,312 menjadi 0,276), menandakan distribusi ukuran partikel yang semakin sempit dan sistem yang lebih homogen. Ukuran partikel yang kecil dan homogen penting dalam formulasi transdermal karena dapat meningkatkan penetrasi obat melalui lapisan stratum korneum. Partikel berukuran <200 nm memiliki kemungkinan lebih besar untuk melewati pori kulit secara efisien, sehingga mendukung pelepasan dan absorpsi obat yang lebih baik (12-13).

Potensial zeta meningkat (menjadi lebih negatif) dari $-28,6 \pm 1,1$ mV (F1) ke $-35,7 \pm 1,3$ mV (F3) seiring dengan peningkatan konsentrasi PG. Potensial zeta adalah parameter penting yang mencerminkan stabilitas elektrostatis suatu sistem koloid. Nilai di atas ± 30 mV dianggap cukup stabil karena adanya gaya tolak-menolak antar partikel yang mencegah terjadinya aglomerasi (13-15).

Penambahan PG, terutama dalam konsentrasi tinggi, dapat memperkuat muatan negatif pada permukaan vesikel ethosome. Ini kemungkinan besar berkaitan dengan interaksi antara molekul PG dan bilayer lipid yang menyebabkan perubahan distribusi muatan pada permukaan vesikel. Oleh karena itu, konsentrasi PG 20%–30% dapat mempertahankan stabilitas formulasi dalam jangka waktu yang lebih lama dibandingkan konsentrasi 10% (16-18).

Efisiensi penjerapan kalium diklofenak meningkat secara signifikan dari $71,5 \pm 1,6\%$ pada F1 menjadi $83,7 \pm 1,8\%$ pada F3. Peningkatan EE% ini menunjukkan bahwa PG tidak hanya berperan sebagai enhancer penetrasi, tetapi juga sebagai ko-solven yang mampu meningkatkan kelarutan obat dalam sistem ethosome, serta memperkuat interaksi hidrofobik dan elektrostatis antara obat dengan bilayer lipid (19).

Propilenglikol juga dapat memfasilitasi pembentukan mikrostruktur vesikular yang memungkinkan lebih banyak molekul obat terperangkap di dalam atau di antara lapisan lipid. Namun, walaupun F3 memiliki EE% tertinggi, perlu diwaspadai kemungkinan terjadinya kejenuhan sistem atau ketidakstabilan jangka panjang akibat viskositas tinggi pada konsentrasi PG yang lebih besar (20-22).

Nilai pH semua formula berada dalam kisaran 5,1–5,6, yang masih dalam batas toleransi kulit manusia (kisaran pH 4,5–6,5). Formulasi dengan pH sesuai fisiologi kulit akan lebih aman dan mengurangi risiko iritasi saat diaplikasikan topikal. Konsistensi pH menunjukkan tidak adanya reaksi degradasi yang signifikan antara kalium diklofenak dan komponen formulasi lainnya, serta stabilitas kimia selama proses pembuatan (23).

Evaluasi laju difusi in vitro menunjukkan peningkatan flux dan jumlah kumulatif obat seiring bertambahnya konsentrasi PG. Flux meningkat dari $25,3 \pm 2,1$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ (F1) menjadi $43,2 \pm 2,3$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$ (F3), sedangkan jumlah kumulatif selama 8 jam meningkat dari $201,8 \pm 6,5$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (F1) menjadi $319,4 \pm 7,1$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ (F3) (24).

PG bekerja dengan cara mengganggu struktur lipid stratum korneum kulit (atau membran selulosa dalam model in vitro), membuatnya lebih permeabel terhadap molekul obat. Selain itu, PG juga meningkatkan kelarutan obat pada lapisan donor dan mempercepat pelepasan dari sistem ethosome ke permukaan kulit atau membran (25).

Namun, peningkatan terlalu tinggi (pada F3) dapat menimbulkan risiko iritasi kulit jika diterapkan jangka panjang, karena PG dalam konsentrasi tinggi bersifat humektan kuat yang dapat menyebabkan iritasi atau dehidrasi kulit.

Formula F2 (20% PG) dinilai sebagai formula paling optimal karena menunjukkan keseimbangan antara ukuran partikel kecil ($143,2 \pm 2,7$ nm), PDI rendah (0,291), potensial zeta yang stabil ($-32,1 \pm 0,9$ mV), efisiensi penjerapan tinggi ($80,2 \pm 1,2\%$), serta laju difusi yang cukup tinggi ($38,6 \pm 1,9$ $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$). Dibandingkan F3, formula F2 menawarkan efikasi yang tinggi namun dengan potensi risiko iritasi lebih rendah karena kandungan PG yang moderat. Ini menjadikan F2 sebagai kandidat ideal untuk sistem penghantaran transdermal kalium diklofenak berbasis ethosome.

5. Simpulan

Konsentrasi propilenglikol berpengaruh signifikan terhadap karakteristik fisik dan laju difusi ethosome kalium diklofenak. Formulasi dengan 20% PG memberikan keseimbangan optimal antara ukuran partikel, stabilitas, efisiensi penjerapan, dan kemampuan difusi. Diperlukan evaluasi lanjutan terhadap keamanan kulit dan uji in vivo untuk validasi sistem penghantaran ini.

6. Ucapan Terimakasih

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Jurusan Farmasi, Fakultas Olahraga dan Kesehatan, Universitas Negeri Gorontalo, ucapan terima kasih kepada sponsor dan dukungan finansial.

7. Referensi

1. El Maghraby GM, Barry BW, Williams AC. Liposomes and skin: From drug delivery to model membranes. *Eur J Pharm Sci.* 2021;169:106 – 117.
2. Fathalla D, Youssef EMK, Soliman GM. Liposomal and ethosomal gels for the topical delivery of anthralin: preparation, comparative evaluation and clinical assessment in psoriatic patients. *Pharmaceutics.* 2020;12(5):446.
3. Sakdiset P, Amnuait T, Pichayakorn W, Pinsuwan S. Formulation development of ethosomes containing indomethacin for transdermal delivery. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2020;52:760–8.
4. Ghiasi F, Eskandari MH, Golmakani MT, Rubio RG, Ortega F. Build-up of a 3D organogel network within the bilayer shell of nanoliposomes: a novel delivery system for vitamin D3. *J Agric Food Chem.* 2021;69(9):2585–94.
5. Pilch E, Musiał W. Liposomes with an ethanol fraction as an application for drug delivery. *Int J Mol Sci.* 2020;21(11):3806.
6. Designed fabrication of phloretin-loaded propylene glycol binary ethosomes: stability, skin permeability and antioxidant activity. *Molecules.* 2024;29(1):66.
7. Ultraflexible liposome nanocargo as a dermal and transdermal drug delivery system. *BioMed Res Int.* 2021;2021:616810.
8. Ameen D, Michniak-Kohn B. Development and in vitro evaluation of pressure-sensitive adhesive patch for galantamine: effect of penetration enhancers and crystallization inhibition. *Eur J Pharm Biopharm.* 2020;139:262–71.
9. Montanaro L, Carbone C, Puglisi G. Vehicle effects on in vitro release and skin permeation of octylmethoxycinnamate from microemulsions. *Int J Pharm.* 2020;405:162–8.
10. Ultrasound-mediated cavitation-enhanced extravasation of mesoporous silica

- nanoparticles for controlled-release drug delivery. *arXiv Preprint*. 2021.
11. Thermodynamic compatibility of actives encapsulated into PEG-PLA nanoparticles: In silico predictions and experimental verification. *arXiv Preprint*. 2024.
 12. Self-emulsification in chemical and pharmaceutical technologies. *arXiv Preprint*. 2022.
 13. Enhanced transdermal delivery of diclofenac sodium via conventional liposomes, ethosomes, and transfersomes. *Biomed Res Int*. 2021;2021:616810.
 14. Dermal delivery of diclofenac sodium—in vitro and in vivo studies. *PMCID PMC9607602*, 2022.
 15. Propylene glycol-embodiment deformable liposomes as a novel drug delivery carrier for vaginal fibrous drug delivery applications. *Drug Deliv*. 2023;30(1):2189112.
 16. Ethosomes: A promising drug delivery platform for transdermal application. *Chemos*. 2021;6(5):58.
 17. Invasomes: potential vesicular systems for transdermal delivery of drug molecules. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021;60:102087.
 18. Smart invasome synthesis, characterization, pharmaceutical applications, and pharmacokinetic perspective: a review. *Future J Pharm Sci*. 2020;6(1):13.
 19. Elastic and ultradeformable liposomes for transdermal delivery of APIs. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):541.
 20. PEGylated Tween 80-functionalized chitosan-lipidic nano-vesicular hybrids for heightening nose-to-brain delivery and bioavailability of metoclopramide. *Drug Deliv*. 2023;30(1):2189112.
 21. Ultra-deformable liposomes containing terpenes (terpesomes) loaded fenticonazole nitrate for treatment of vaginal candidiasis: Box-Behnken design optimization, comparative ex vivo and in vivo studies. *Drug Deliv*. 2020;27(1):1514–23.
 22. Michael N Pastore, Yogeshvar N Kalia, Michael Horstmann, Michael S Roberts. Transdermal patches: history, development and pharmacology. *Br J Pharmacol*. 2020;177(3):489–504.
 23. Fatma Sa'eed El-Tokhy et al. Design of long-acting invasomal nanovesicles for improved transdermal permeation and bioavailability of asenapine maleate for chronic treatment of schizophrenia. *Int J Pharm*. 2021;609:121156.
 24. Mahmoud H Teaima et al. Utilization of propranolol hydrochloride mucoadhesive invasomes as a locally acting contraceptive: in-vitro, ex-vivo, and in-vivo evaluation. *Drug Deliv*. 2022;29(1):1586–96.
 25. Mohamed MI, Makky AMA, Abdellatif MM. Formulation and characterization of ethosomes bearing vancomycin hydrochloride for transdermal delivery. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2020;12(2):190–4.