

KETOPROFEN ETHOSOME PERCUTANEOUS PENETRATION TESTING IN IN-VITRO WITH VARIATIONS IN FORM BASE GEL PREPARATIONS

Isriany Ismail, Haeria, Shabran Hadiq

Jurusan Farmasi Fakultas Ilmu Kesehatan Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar

ABSTRACT

It has done research on percutaneous penetration test ethosome ketoprofen in vitro by variations in dosage forms a gel base. This study aims to determine the effect of the type of base gel penetration ability ethosome ketoprofen gel in vitro to produce a good flux. Ethosome ketoprofen gel prepared in dosage forms using two different types of bases, namely using hydrophilic gel base (formula 1) and lipophilic gel base (formula 2). Percutaneous penetration test performed by using Franz diffusion cells with human skin membranes (human cadaver skin) as a diffusion membrane. Ketoprofen assay that penetrate across the skin done for 12 hours. Receptor compartment fluid consisted of phosphate buffer solution pH 7.4, footage was analyzed using UV-Vis spectrophotometer at a wavelength of 308 nm. The test results showed that ketoprofen across the membrane to the formula 1 as $9701.062 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ with $14.10 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{menit}^{-1}$ speed across the membrane ($r=0.995$), and the formula 2 as $1209.766 \text{ mg}\cdot\text{cm}^{-2}$ with $1,727 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{menit}^{-1}$ speed across the membrane ($r=0.991$). Of the two types of base gel is used, it is known that by using a hydrophilic gel base has the ability to penetrate the best drug. It can be concluded that the formulation of ketoprofen gel ethosome can be used transdermally.

Keywords: Ketoprofen, Ethosome, Gel preparations, In-Vitro

PENDAHULUAN

Kerugian pemberian melalui oral adalah ada obat yang dapat mengiritasi saluran cerna, dan perlu kerja sama dengan penderita, dan tidak bisa dilakukan saat pasien koma. Selain itu, banyak faktor dapat mempengaruhi bioavailabilitasnya karena tidak semua obat yang diabsorpsi dari tempat pemberian akan mencapai sirkulasi sistemik. Sebagian obat yang diberikan secara oral akan dimetabolisme oleh enzim di dinding usus atau di hati pada lintas pertamanya melalui organ-organ

tersebut (metabolisme atau eliminasi lintas pertama). Eliminasi lintas pertama obat dapat dihindari atau dikurangi dengan cara pemberian sublingual, rektal, transdermal, inhalasi, dan injeksi. (Gunawan, 1987: 3).

Penggunaan obat secara topikal untuk tujuan sistemik (*transdermal*) masih relatif baru dan penggunaannya terus bertambah oleh karena beberapa keuntungan seperti menghindari gangguan gastrointestinal dan metabolisme lintas pertama (*first past effect*) obat, meningkatkan kenyamanan

pasien dalam pemberian obat, serta kemampuan untuk memodifikasi sifat biologi penyusun untuk dapat diabsorpsi (Wahid *et al*, 2011).

Ethosome merupakan bentuk modifikasi dari liposom dan mengandung etanol yang tinggi. Sistem *ethosome* terdiri dari fosfolipid, etanol dan air. *Ethosome* dapat berpenetrasi melalui kulit, meningkatkan penghantaran obat sampai pada kulit terdalam hingga ke sistem sirkulasi (Kumar R., *et al*, 2010: 3).

Senyawa aktif yang terbatas kelarutannya dalam air dan memiliki bioavailabilitas rendah memerlukan suatu sistem pembawa yang menjamin molekul fungsional dapat mencapai sisi target untuk dapat menimbulkan efek optimal. Suatu pendekatan untuk mengatasi masalah ini adalah menggunakan gelembung (*vesicles*) berupa *ethosome* (Blazek, *et al*, 2011: 1).

Gelembung (*vesicles*) merupakan partikel koloid yang berisi air, diformulasikan dengan cara mendispersikan suatu lipid, ke dalam media cair. Tersusun dari molekul amfifilik yang membentuk struktur bilayer. Obat-obat yang hidrofilik akan terjerap pada kompartemen air, sedangkan obat yang bersifat lipofilik akan tersebar pada bilayer (Pirvu *et al*, 2010).

Ketoprofen merupakan senyawa yang termasuk AINS yang digunakan untuk mengatasi nyeri dan radang pada gangguan asam urat. Namun seperti AINS lainnya, pemberian obat ini yang secara oral tidak terlepas dari efek samping yang ditimbulkan terhadap saluran cerna. Disamping itu, obat ini diperlukan untuk penggunaan pada kondisi penyakit yang

kronis seperti asam urat, kelemahan inilah yang menjadi faktor ketidakefektifan dari obat ini. Kenyataannya, solusi dari masalah ini yaitu, AINS topikal dinyatakan lebih aman dan lebih berkhasiat dari pada pemberian AINS secara oral. Selain itu, pemberian melalui kulit memberikan tingkat kepatuhan yang tinggi terhadap pasien, yang nantinya akan menjadi inpasif dan memberikan interval yang lama. Penggunaan transdermal juga memberikan sarana perolehan efek sistemik obat pada tingkat kedua. Namun, penetrasi melalui kulit tetap selalu menjadi perhatian (Garg, *et al*, 2010: 102)

Penelitian ini juga berfokus pada pembuatan formulasi yang lebih diterima secara farmasi dengan membuat *ethosome* dalam bentuk sediaan gel.

BAHAN DAN METODE

Komposisi formula *ethosome* dalam b/v yaitu : Ketoprofen 0,5 %, Etanol 30 %, Fosfatidilkolin 2,5 %, dan Air Suling ditambahkan hingga 100 % (Andira, 2013: 50).

Untuk formulasi basis gel dalam b/b, komposisi formula 1 yaitu : Karbopol 940 0,5 %, Gliserin 10 %, Trietanolamin (TEA) 0,5 %, Metil Paraben 0,18 %, Propilen Glikol 10 %, dan Air Suling hingga 100 %, dan komposisi formula 2 yaitu : Aerosil 5 %, Alfa Tokoferol 0,075 %, Propil Paraben 0,02 %, dan Parafin Cair hingga 100 %.

Ethosome dibuat dengan menggunakan metode panas, dimana

fosfatidilkolin didispersikan dalam air dengan bantuan pemanasan dalam bejana suhu 40°C pada kecepatan 700 rpm menggunakan *magnetic stirrer* hingga terbentuk larutan koloidal. Pada bejana lain, ketoprofen kemudian dilarutkan dengan etanol dipanaskan hingga 40°C. Saat kedua campuran mencapai suhu 40°C, bejana yang berisi larutan obat dimasukkan ke dalam bejana yang berisi larutan koloidal campuran fosfatidilkolin dengan air dicampuran tetap suhu 40°C dan kecepatan 700 rpm selama 30 menit menggunakan *magnetic stirrer*.

Suspensi ethosom ketoprofen yang telah terbentuk disimpan selama 12 jam pada suhu 4°C dan disentrifus selama 3 jam dengan kecepatan 10.000 rpm. Kemudian dipisahkan ethosom dari lapisan supernatannya.

Untuk pembuatan gel ethosom ketoprofen formula 1 dengan basis gel hidrofilik dilakukan dengan cara ditimbang karbopol, didispersikan ke dalam sejumlah kecil air panas yang sebelumnya telah dilarutkan metil paraben ke dalamnya, aduk dan diamkan. Ditambahkan TEA (diaduk hingga homogen). Ditambahkan gliserin dan propilen glikol ke dalam campuran, diaduk hingga homogen dan didiamkan selama 1 x 24 jam. Setelah terbentuk basis gel kemudian ditambahkan *ethosome* ketoprofen.

Untuk pembuatan gel ethosom ketoprofen formula 2 dengan basis gel lipofilik dilakukan dengan cara dipanaskan paraffin cair hingga suhu 85-

90°C, lalu didinginkan sejenak. Ditambahkan alfa tokoferol dan propil paraben. Kemudian ditambahkan aerosil sedikit demi sedikit sambil diaduk dengan *magnetic stirrer* hingga terbentuk basis.

Setelah terbentuk basis gel kemudian ditambahkan *ethosome* ketoprofen basah sebanyak 2,1917 gram dengan kadar ketoprofen setara 25 mg/gram gel, homogenkan.

Untuk pembuatan kurva baku ketoprofen menggunakan dapar fosfat pH 7,4, pertama-tama Dibuat larutan stok baku ketoprofen dengan melarutkan 100,0 mg ketoprofen dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 hingga 100,0 ml. Kemudian Dibuat satu konsentrasi ketoprofen dengan larutan dapar fosfat pH 7,4. Kemudian ditentukan panjang gelombang maksimumnya dengan spektrofotometer UV-VIS pada daerah panjang gelombang 200-400. Terakhir, Dibuat satu seri konsentrasi ketoprofen baku lalu diukur serapannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang yang telah ditentukan di atas. Kemudian dibuat persamaan kurva bakunya yaitu hubungan antara absorban dengan konsentrasi masing-masing larutan baku sehingga diperoleh persamaan garis $y = ax + b$.

Untuk uji daya penetrasi digunakan sel difusi Franz modifikasi dimana kompartemen cairan penerima pada alat sel difusi diisi dengan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 150 ml. Sediaan gel *ethosom* ketoprofen sebanyak 1 g (mengandung 25

mg ketoprofen), dioleskan secara merata pada kulit mencit dengan luas area 0,785 cm² ($\theta = 1$ cm) yang diletakkan pada alat sel difusi. Suhu kompartemen penerima disesuaikan suhunya 37°C. Pengambilan cuplikan (5 ml) dilakukan berturut-turut pada menit ke- 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 240, 480, dan 720. Volume cairan yang diambil segera digantikan dengan medium yang baru pada suhu yang sama. Cuplikan kemudian dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang maksimumnya.

Setelah itu, Fluks ketoprofen ditentukan dengan membuat kurva hubungan antara konsentrasi ketoprofen yang melintasi membran (*Human Cadaver Skin*) vs waktu sehingga diperoleh persamaan kurva linear

$$y = ax+b.$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pelepasan ketoprofen dari sediaan gel yang melintasi membran sel difusi pada formula I (gel hidrofilik) sebanyak 9701,062 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ dengan persentase 38,804% dan formula II (gel lipofilik) sebanyak 1209,766 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$ dengan persentase 4,839%.

Selain itu pelepasan ketoprofen dari sediaan gel yang melintasi membran sel difusi pada formula I (gel hidrofilik) memiliki kecepatan 14,10 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{menit}^{-1}$ ($r = 0,995$) dan formula II (gel lipofilik) memiliki kecepatan 1,727 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{menit}^{-1}$ ($r = 0,991$). Berdasarkan persamaan linear jumlah bahan aktif yang terpenetrasi per

satuan waktu dari masing-masing formula gel *ethosome* ketoprofen menunjukkan nilai r yang mendekati linear ($r > 0,98$) (BPOM. 2009: 583-609). Dimana formula I memiliki nilai r yang lebih tinggi dibanding nilai r formula II.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan jenis basis gel hidrofilik memberikan pelepasan bahan aktif yang lebih baik dibandingkan dengan penggunaan jenis basis gel lipofilik. Selain itu, penggunaan basis gel hidrofilik juga memberikan fluks yang lebih baik.

Pemilihan basis dapat mempengaruhi difusi bahan obat melewati struktur basis menuju tempat aplikasi sediaan (kulit). Penggunaan jenis basis gel lipofilik akan memberikan hambatan yang besar terhadap *ethosome* untuk berpenetrasi dan melepaskan zat aktif di kulit.

Vesikel dengan lapisan lipid bilayer memiliki dua kepala polar atau bagian hidrofilik yaitu dibagian tengah dan di bagian luar vesikel itu sendiri. Dengan menggunakan jenis basis gel lipofilik, dimana bagian hidrofilik vesikel berkontak langsung dengan struktur basis gel lipofilik, mengakibatkan vesikel *ethosome* yang terdispersi dalam basis gel lipofilik sangat kecil kemampuannya melewati struktur basis lipofilik ke bagian permukaan kulit untuk berpenetrasi kedalam kulit, sehingga penetrasi obat kedalam kulit menjadi sangat minim dan menghasilkan fluks yang kecil pula.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan, maka dapat disimpulkan bahwa formulasi gel dengan jenis basis gel yang berbeda akan memberi pengaruh yang besar terhadap kecepatan penetrasi ketoprofen melintasi kulit. Dimana, formulasi gel dengan jenis basis gel hidrofilik (formula I) memberikan fluks yang lebih baik dibandingkan dengan jenis basis gel lipofilik (formula II), yaitu fluks $14,10 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{menit}^{-1}$ ($r = 0,995$). Selain itu, formulasi gel *ethosome* ketoprofen dapat digunakan secara transdermal dengan melihat studi penetrasi percutan melalui membran kulit manusia (*Human Cadaver Skin*).

KEPUSTAKAAN

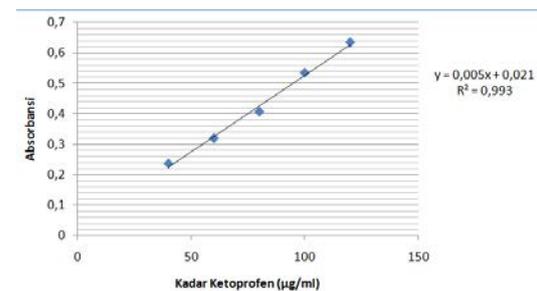
- Andira, Rezky Ayu. *Pengaruh konsentrasi fosfatidilkolin terhadap penyerapan ketoprofen pada formula ethosome*. Makassar: UIN Alauddin Makassar. 2013.
- Blazek-welsh, A.I., and Rhodes. *Maltodextrin-based Proniosomes*. AAP Pharmaceutical Sciences. 2001.
- BPOM. *Petunjuk Operasional Penerapan Cara Pembuatan Obat Yang Baik 2006*, Badan Pengawas Obat dan Makanan - Republik Indonesia. 2009.
- Garg, Atul Kumar, et al. *Gel Containing Ethosomal Vesicles For Transdermal Delivery Of Aceclofenac*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 2010.
- Gunawan, Sulistia Gan, dkk. *Farmakologi dan Terapi Edisi V*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan

Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. 2007.

- Kumar R., et al. *Ethosomes: Novel Vesicular Carriers In Transdermal Drug Delivery*. Journal of Global Pharma Technology. 2010.
- Pirvu, Cristina Dinu., et al. *Elastic Vesicles as Drugs Carriers Through The Skin*. Farmacia Vol.58 Issue 2. 2010.
- Wahid, Ambekar Abdul, et al. *Ethosom: A Tool for Transdermal Drug Delivery*. Current Trends in Biotechnology and Pharmacy. Vol. 5 (1). 2011.

Tabel 1. Absorbansi vs Kadar Ketoprofen Menggunakan Dapar Fosfat pH 7,4

No.	Kadar ($\mu\text{g/ml}$)	Absorban
1.	40	0,236
2.	60	0,319
3.	80	0,406
4.	100	0,534
5.	120	0,634



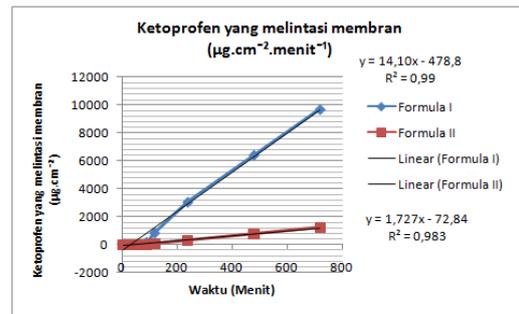
Gambar 1. Grafik Kurva Baku Ketoprofen

Tabel 2. Hasil Pengukuran Kadar Ketoprofen yang Melintasi Membran dalam Larutan Dapar Fosfat pH 7,4

No.	Waktu (menit)	Ketoprofen yang melintasi membran ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	
		Formula I	Formula II
1.	5	0	0
2.	10	0	0
3.	15	0	0
4.	30	0	0
5.	60	0	0
6.	90	178,344	0
7.	120	833,97	89,172
8.	240	3046,709	270,488
9.	480	6419,108	760,510
10.	720	9701,062	1209,766

Ket: Formula 1, basis gel hidrofilik

Formula 2, basis gel lipofilik



Gambar 2. Grafik hubungan Ketoprofen yang melintasi membran ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) terhadap waktu (menit).

Tabel 3. Kumulatif dan Kecepatan Terpenetrasi Ketoprofen dari Sediaan Gel *Ethosome*.

No.	Sampel	Total Ketoprofen yang melintasi membran ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$)	Fluks ($\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}\cdot\text{menit}^{-1}$)	R ²	r
1.	Formula I	9701,062	14,10	0,990	0,995
2.	Formula II	1209,766	1,727	0,983	0,991

Ket: Formula 1, basis gel hidrofilik
 Formula 2, basis gel lipofilik