

# Pengaruh Propilen Glikol dalam *Patch* Dispersi Padat Ketoprofen terhadap Karakteristik Fisika Kimia dan Laju Penetrasinya (*The Effect of Propylene Glycol in Solid Dispersion Patch of Ketoprofen to the Characteristic of Chemical Physics and In Vitro Penetration Rate*)

Lidya Ameliana, Haris Raudhatuzakinah Dwiputri, Dwi Nurahmanto  
Fakultas Farmasi, Universitas Jember  
Jln. Kalimantan 37, Jember 68121  
e-mail korespondensi: lidyaameliana@unej.ac.id

## **Abstract**

*Ketoprofen is a non steroid anti-inflammatory drug (NSAID) used as analgesic and anti-inflammation. This research had been done by ketoprofen patch preparation and evaluations aiming to enhance its penetration through the skin using propylene glycol as penetration enhancer. Evaluations included homogeneity testing and FTIR for ketoprofen solid dispersion and organoleptic, weight uniformity, thickness, folding endurance, surface pH, moisture content, and penetration rate assay of ketoprofen patch. Penetration rate was determined by paddle type dissolution and the sample was analyzed by spectrophotometry UV-Vis. The value of moisture content and penetration rate were analyzed by One Way ANOVA with confidence level of 95 %. The value of moisture contents were F0  $1.17 \pm 0.0551$  %; F1  $1.27 \pm 0.0208$  %; F2  $1.33 \pm 0.08$  %; and F3  $1.43 \pm 0.0208$  %. The penetration rates of ketoprofen were F0  $0.5258 \pm 0.0191$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{minute}$ ; F1  $0.6935 \pm 0.0613$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{minute}$ ; F2  $0.6935 \pm 0.0613$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{minute}$ ; and F3  $1.1260 \pm 0.0850$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{minute}$ . It can be concluded that the formula with propylene glycol 150 mg/patch can deliver the best penetration rate and moisture content that were fulfill the requirements.*

**Keywords:** *ketoprofen, patch, propilen glikol, penetratio enhancer, solid dispersion*

## **Abstrak**

Ketoprofen adalah obat AINS yang digunakan sebagai analgesik dan anti inflamasi. Pada penelitian ini dilakukan pembuatan dan evaluasi *patch* ketoprofen dengan tujuan untuk mengetahui penetrasi ketoprofen melalui kulit menggunakan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi. Evaluasi yang dilakukan meliputi uji homogenitas dan FTIR untuk dispersi padat dan uji organoleptis, keseragaman bobot, ketebalan, ketahanan lipat, pH permukaan, penetapan kadar, *moisture content*, dan laju penetrasi ketoprofen dalam *patch*. Laju penetrasi ditentukan menggunakan disolusi tipe dayung dan sampel dianalisis dengan spektrofotometri UV-Vis. Hasil *moisture content* dan laju penetrasi dianalisis menggunakan *One Way ANOVA* dengan tingkat kepercayaan 95 %. Hasil *moisture content* F0  $1,17 \pm 0,0551$  %; F1  $1,27 \pm 0,0208$  %; F2  $1,33 \pm 0,08$  %; dan F3  $1,43 \pm 0,0208$  %. Hasil laju penetrasi F0  $0,5258 \pm 0,0191$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ ; F1  $0,6935 \pm 0,0613$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ ; F2  $0,8042 \pm 0,0487$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ ; dan F3  $1,1260 \pm 0,0850$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ . Berdasarkan penelitian, formula dengan propilen glikol 150 mg/*patch* dapat menghasilkan laju penetrasi terbesar dan *moisture content* yang memenuhi persyaratan.

**Kata kunci:** ketoprofen, patch, propilen glikol, peningkat penetrasi, dispersi padat

## Pendahuluan

Ketoprofen merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) turunan propionat yang secara non selektif menghambat enzim siklooksigenase untuk mengurangi nyeri dan inflamasi [1]. Pada penggunaan secara peroral, ketoprofen memiliki efek samping yaitu gangguan pencernaan dan gagal ginjal [1]. Pemberian ketoprofen secara *transdermal* dapat menjadi alternatif untuk menghindari efek samping pemberian secara peroral dan menjaga konsistensi obat dalam plasma sehingga dapat digunakan untuk terapi dosis tunggal dalam waktu yang lama [2].

Berdasarkan formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua yaitu tipe matriks dan membran [3]. Pada penelitian ini tipe matriks dipilih sebagai sistem pembuatan sediaan *patch* karena menghasilkan *patch* yang tipis dan elegan sehingga nyaman digunakan serta proses pembuatannya yang mudah, cepat dan murah [4]. Polimer yang digunakan dalam penelitian ini adalah etil selulosa (EC) sebagai polimer hidrofobik dan polivinilpirolidon (PVP) sebagai polimer hidrofilik dengan perbandingan 4:1 [5].

Kelemahan ketoprofen terletak pada kelarutannya. Kelarutan ketoprofen adalah praktis tidak larut dalam air [1], sehingga diperlukan suatu metode untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen. Metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan ketoprofen yaitu dibuat dalam bentuk dispersi padat ketoprofen. Dispersi padat ketoprofen-PEG 6000 1:9 dibuat dengan metode peburan [6].

Stratum korneum merupakan lapisan yang menghalangi masuknya obat melalui kulit, sehingga dibutuhkan suatu peningkat penetrasi untuk membawa obat menembus *barrier* kulit [7]. Propilen glikol merupakan salah satu contoh peningkat penetrasi golongan glikol yang paling banyak digunakan dalam sediaan topikal dan transdermal [8]. Propilen glikol menunjukkan permeasi melalui stratum korneum yang sangat baik [8] dan penggunaannya lebih nyaman karena viskositasnya lebih rendah [9].

Pada penelitian ini akan dibuat *patch* tipe matriks dengan bahan aktif ketoprofen menggunakan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi. Jumlah propilen glikol yang ditambahkan 0, 50, 100, dan 150 mg per *patch*. Selanjutnya sediaan *patch* dilihat pengaruhnya terhadap karakteristik fisik dan laju penetrasi *in vitro* menggunakan kulit tikus.

## Metode Penelitian

Penelitian ini bersifat eksperimental laboratorik. Tahapan yang dilakukan pada penelitian ini adalah pembuatan dispersi padat, pengujian dispersi padat, pembuatan *patch*, pengujian sifat fisika kimia, pengujian pH, *moisture content*, dan laju penetrasi ketoprofen.

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah spektrofotometer (Genesys 10S Uv-Vis), alat uji disolusi tipe dayung (Pharmeq), sel difusi, pH meter (Elmetron), *waterbath*, *hot plate magnetic stirrer* (Ika c-mag HS7), neraca analitik (Centarus Scale), jangka sorong, desikator (Normax), oven (Mettler), *moisture analyzer* (Adam Equipment), dan FTIR (Bruker).

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian adalah ketoprofen (PT. Dexa Medica), polivinilpirolidon (PVP) (PT. Lawsim Zecha), etil selulosa (EC) (PT. Lawsim Zecha), propilen glikol (PT. Brataco Chemika), polietilen glikol (PEG) (PT. Brataco Chemika), etanol (PT. Brataco Chemika), *backing patch* (PT. Hisamitsu Pharma Indonesia), dan akuades.

Dispersi padat dibuat dengan cara meleburkan ketoprofen dan PEG 6000 1:9 pada suhu  $70 \pm 5^\circ\text{C}$  di atas *waterbath* kemudian segera didinginkan di *icebath* dan disimpan dalam desikator selama 24 jam. Selanjutnya diuji homogenitas dan FTIR. *Patch* ketoprofen dibuat dengan cara melarutkan dispersi padat ketoprofen dalam etanol 95%, propilen glikol, dan PEG 400 kemudian dicampurkan pada EC dan PVP yang sebelumnya sudah dilarutkan dengan etanol 95%. Campuran kemudian dituang dalam cetakan yang berisi *backing* dan dikeringkan di oven pada suhu  $50^\circ\text{C}$  selama 24 jam kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam. Susunan formula *patch* dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Susunan formula *patch* ketoprofen

Komposisi	Formula (mg)				Fungsi
	0	1	2	3	
Dispersi padat ketoprofen	260*	260*	260*	260*	Bahan aktif
EC	100	100	100	100	Polimer hidrofob
PVP	75	75	75	75	Polimer hidrofil
Propilen glikol	0	50	100	150	Peningkat penetrasi
PEG 400	150	150	150	150	<i>Plasticizer</i>

\*setara dengan dosis 25 mg ketoprofen [2]

Pengujian yang dilakukan meliputi:

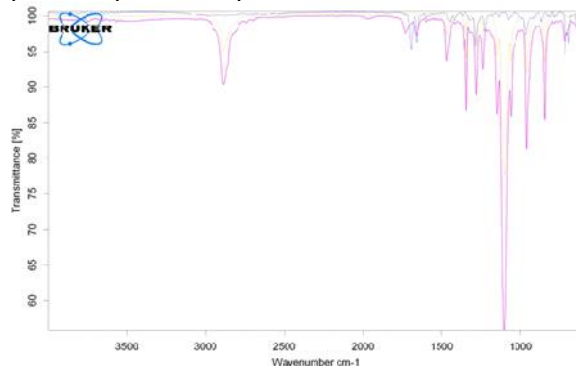
- a. Organoleptis  
Pengujian dilakukan dengan pengamatan secara visual meliputi warna, bau, bentuk, dan kondisi permukaan *patch* dispersi padat ketoprofen yang dihasilkan.
- b. Keseragaman bobot  
Sebanyak 10 *patch* ditimbang kemudian dilihat variasi bobotnya.
- c. Ketebalan *patch*  
Pengujian dilakukan dengan mengukur lima titik yang berbeda kemudian dihitung rata-rata ketebalannya.
- d. Ketahanan lipat  
Pengujian dilakukan dengan melipat sediaan *patch* pada satu titik yang sama berulang kali sampai rusak. *Patch* dikatakan baik apabila memiliki nilai ketahanan lipat >300 kali [10].
- e. pH permukaan  
Pengujian dilakukan dengan merendam *patch* dengan 5 mL akuades bebas CO<sub>2</sub> kemudian diuji dengan menggunakan pH meter.
- f. Uji kadar  
*Patch* diekstraksi dengan menggunakan *magnetic stirrer* selama 120 menit dengan pelarut etanol 95%. Hasil ekstraksi diencerkan hingga didapat 10 µg/mL, selanjutnya diamati serapannya pada panjang gelombang maksimal.
- g. *Moisture content*  
Pengujian dilakukan dengan alat *moisture analyzer* pada suhu 100°C.
- h. Laju penetrasi *in vitro*  
*Patch* dimasukkan pada bagian tengah cakram, sedangkan kulit dipasang antara kompartemen sel difusi dengan epidermis menghadap kompartemen donor kemudian ditempatkan ke dalam alat uji disolusi. Pengujian ini dilakukan dengan medium disolusi 475 mL dapar fosfat salin pH 7,4 ± 0,05 dan 25 mL etanol 95% suhu 37 ± 0,5 °C dengan kecepatan putar 50 rpm yang dilakukan selama 8 jam. Sampel diambil dari kompartemen reseptor sebanyak 5 mL kemudian dianalisis dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum.

## Hasil Penelitian

Dispersi padat yang dihasilkan berupa padatan berwarna putih yang sulit digerus. Hal ini menunjukkan bahwa ketoprofen telah terdispersi secara homogen karena ketoprofen murni berwarna putih. Persen *recovery* kadar

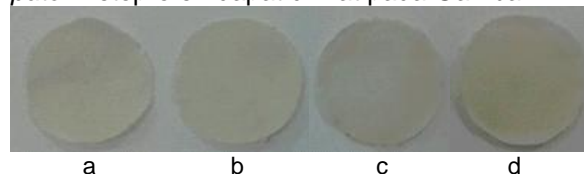
ketoprofen dalam dispersi padat yang didapat yakni 97,62 %. Hal ini disebabkan ada massa yang hilang dalam proses pembuatan.

Hasil FTIR dispersi padat ketoprofen menunjukkan adanya penambahan gugus fungsi C-H alkana pada bilangan gelombang 2886,90 cm<sup>-1</sup> dan gugus fungsi C-O-C pada bilangan gelombang 1104,37 cm<sup>-1</sup>. Kedua gugus fungsi ini merupakan gugus fungsi dari basis yang digunakan yaitu PEG 6000. Hasil pengujian FTIR meloksikam murni, PEG 6000 dan dispersi padat dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Spektra ketoprofen murni (biru), PEG 6000 (kuning), dan dispersi padat ketoprofen (merah muda)

*Patch* ketoprofen yang dihasilkan memiliki bentuk bulat, berwarna putih, tidak berbau dengan kondisi permukaan yang kering, sedikit mengkilat, dan tidak retak. Hasil organoleptis *patch* ketoprofen dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Hasil uji organoleptis *patch* ketoprofen menunjukkan *patch* berbentuk bulat, berwarna putih, tidak berbau dengan kondisi permukaan kering, sedikit mengkilat dan tidak retak.

Hasil pengujian bobot *patch* menunjukkan bahwa sediaan *patch* rata-rata kehilangan bobot antara 3,1-5,17 %. Ketebalan *patch* yang diperoleh dalam penelitian ini berkisar antara 0,073-0,091 cm. Hasil pengujian ketebalan *patch* menunjukkan bahwa  $F_0 < F_1 < F_2 < F_3$ . Hasil pengujian ketahanan lipat *patch* dapat diketahui bahwa *patch* yang dihasilkan sudah sesuai persyaratan, yakni sediaan *patch* dikatakan baik apabila memiliki ketahanan lipat >300 kali [10]. Hasil evaluasi *patch* ketoprofen dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Hasil uji *patch* ketoprofen

	Ketebalan (cm)	Bobot (g)	Ketahanan lipat (kali)	Kadar ketoprofen (%)
F0	0,074 ± 0,0010	0,6888 ± 0,0062	>300	96,13 ± 5,525
F1	0,080 ± 0,0004	0,7406 ± 0,0197	>300	97,46 ± 0,747
F2	0,085 ± 0,0006	0,7850 ± 0,0090	>300	92,07 ± 0,087
F3	0,091 ± 0,0007	0,8629 ± 0,0354	>300	93,18 ± 1,087

Keterangan: Data disajikan dalam rerata ± SD (n=3)

Hasil pengujian pH permukaan menunjukkan bahwa pH sediaan yang dihasilkan dari keempat formula telah memenuhi kriteria rentang pH yang tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5-6,5 [11]. Salah satu syarat sediaan *patch* adalah mengandung sedikit air sehingga dilakukan uji MC pada sediaan *patch*. Dari hasil pengujian MC menunjukkan bahwa MC F0, F1, F2, dan F3 memenuhi persyaratan sediaan *patch* yang baik. Peningkatan nilai MC pada formula 3 dikarenakan jumlah propilen glikol yang digunakan dalam formula 3 paling besar. Berdasarkan data fluks yang didapatkan, F0 memiliki nilai yang paling kecil diantara formula lainnya karena tidak adanya penambahan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi. F3 memiliki nilai fluks yang paling tinggi dibandingkan F0, F1 dan F2 karena adanya penambahan konsentrasi propilen glikol yang paling tinggi dibanding ketiga formula lainnya. Hasil pengujian pH, MC dan laju penetrasi *patch* ketoprofen dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 3. Hasil pengujian pH, MC dan laju penetrasi *patch* ketoprofen

	pH permukaan	MC (%)	Laju penetrasi (µg/cm <sup>2</sup> .menit)
F0	4,67 ± 0,03	1,17±0,0551*	0,5258±0,0191*
F1	4,68 ± 0,02	1,27±0,0208*	0,6934±0,0613*
F2	4,73 ± 0,04	1,33±0,0800*	0,8042±0,0487*
F3	4,73 ± 0,03	1,43±0,0208*	1,1260±0,0850*

Keterangan: Data disajikan dalam rerata ± SD (n=3). Angka yang diikuti tanda \* menunjukkan perbedaan signifikan dengan formula lain (p<0,05) berdasarkan uji *one way* ANOVA-LSD.

## Pembahasan

*Patch* ketoprofen memiliki ketebalan yang berbeda. Perbedaan ketebalan antar formula dipengaruhi oleh jumlah total bahan yang digunakan setiap formula *patch* berbeda. Bobot *patch* pada penelitian ini tidak mencapai bobot yang diinginkan karena adanya kehilangan bobot *patch*. Kehilangan bobot pada sediaan dimungkinkan berupa hilangnya massa *patch* selama proses pencampuran dalam cawan dan

sediaan *patch* yang menempel pada cetakan. Faktor yang mempengaruhi ketahanan lipat pada sediaan *patch* yaitu *plasticizer* yang digunakan. Pada penelitian ini PEG 400 digunakan sebagai *plasticizer* sehingga meningkatkan ketahanan lipat dari sediaan *patch* ketoprofen [9]. Keempat formula *patch* memiliki nilai ketahanan lipat yang sama sehingga perlu dilakukan uji lebih lanjut untuk mengetahui pengaruh PEG 400 sebagai *plasticizer* terhadap *patch* ketoprofen.

Pengujian FTIR ketoprofen murni dan dispersi padat ketoprofen menunjukkan tidak adanya pergeseran pita serapan yang tajam pada bilangan gelombang dispersi padat ketoprofen dan spektra dispersi padat yang teridentifikasi sudah masuk ke dalam rentang spektra karakteristik ketoprofen. Ketoprofen dalam bentuk dispersi padat dengan menggunakan bahan pembawa PEG 6000 tidak membentuk interaksi yang dapat mengubah gugus fungsi ketoprofen dan tidak mempengaruhi efek terapi ketoprofen [12].

Pengujian MC *patch* dilakukan untuk mengetahui kandungan air pada sediaan yang dapat mengganggu efektivitas karena kadar air yang besar dapat mempengaruhi pertumbuhan mikroba dan stabilitas dari sediaan [13]. Sediaan *patch* yang baik memiliki sedikit kandungan air dengan rentang kurang dari 10 % [14]. Propilen glikol memiliki sifat higroskopis yang lebih mudah untuk menyerap kelembapan dari lingkungan sekitar, sehingga mempengaruhi MC [9].

Uji penetrasi bertujuan untuk mengetahui jumlah ketoprofen yang tertransportasi melalui membran tiap satuan luas dan tiap satuan waktu. Fluks didapat dari nilai *slope* hasil regresi kadar kumulatif meloksikam terhadap waktu. Fluks dihitung saat kurva kadar kumulatif ketoprofen terhadap waktu membentuk kurva linear. Mekanisme propilen glikol sebagai peningkat penetrasi yaitu dapat meningkatkan kelarutan bahan obat sehingga meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi pada kulit yakni melunakkan lapisan keratin pada stratum korneum sehingga meningkatkan jumlah obat yang berpenetrasi melalui kulit [8].

## Simpulan dan Saran

Penambahan propilen glikol sebagai peningkat penetrasi dengan jumlah 0, 50, 100, dan 150 mg/*patch* pada sediaan *patch* transdermal dispersi padat ketoprofen dapat

meningkatkan nilai MC dan nilai fluks ketoprofen. Sediaan *patch* ketoprofen dengan jumlah ketoprofen 150 mg pada penelitian dapat menghasilkan MC yang memenuhi persyaratan dan laju penetrasi terbesar dengan nilai MC sebesar  $1,43 \pm 0,0208$  % dan laju penetrasi sebesar  $1,1260 \pm 0,085$   $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$ .

Berdasarkan hasil penelitian, saran peneliti adalah perlu dilakukan uji stabilitas untuk mengetahui stabilitas sediaan dispersi padat *patch* ketoprofen, penelitian mengenai pengaruh kombinasi senyawa penetrasi dan dilakukan uji *in vivo* sediaan dispersi padat ketoprofen untuk melihat uji penetrasi pada kulit manusia.

### Ucapan Terima Kasih

Ucapan terimakasih ditujukan kepada PT. Dexa Medica yang telah memberikan bantuan berupa bahan aktif ketoprofen dan PT. Hisamitsu Pharma yang telah memberikan bantuan berupa *backing patch* pada penelitian ini.

### Daftar Pustaka

- [1] Sweetman SC. Martindale: the complete drug reference. 36<sup>th</sup> edition. London: Pharmaceutical Press; 2009.
- [2] Ansel HC, Allen LV, Popovich NG. Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems. 9<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011.
- [3] Jhawat VC, Saini VS, Kamboj S, Maggon N. Transdermal drug delivery system approaches and advancements in drug absorption through skin. Int J Pharm Sci Rev Res. 2013; 20(1): 47-56.
- [4] Venkatraman S, Davar N, Chester A, Kleiner L. An overview of controlled release system: handbook of pharmaceutical controlled release technology. New York: Marcel Dekker Inc; 2002.
- [5] Santhosh K, and Jyoti M. Formulation And Evaluation Of Transdermal Patches Of Ketoprofen Drug. International Journal of PharmTech Research. 2013;5(2): 670-673.
- [6] Maria VM, Ines CR, Antonio C. Physical characteristics and dissolution kinetics of solid dispersions of ketoprofen and polyethylene glycol 6000. Int J Pharm. 1994; 108: 101-107.
- [7] Walters KA, Roberts MS. Dermatological and transdermal formulation: the structure and function of skin. New York: Marcel Dekker Inc; 2002.
- [8] Smith EW, Maibach HI. Percutaneous Penetration Enhancers. 2<sup>th</sup> edition. Boca Ranton: CRC Press; 2006.
- [9] Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of pharmaceutical excipients. 6th ed. UK: Pharmaceutic Press and American Pharmaceutical Association; 2009.
- [10] Audumbar DM, Ritesh B, Manojkumar P. Review article: an updated review on transdermal drug delivery systems. Int J Adv Sci Res. 2015; 1(6): 244-254.
- [11] Tranggono RI, Latifah FE. Buku pegangan ilmu pengetahuan kosmetik. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama; 2007.
- [12] Dipen P, Sunita AC, Bhavesh P, Nikunj B. Transdermal drug delivery system: a review. The Pharma Inovation. 2012; 1(4): 78-87.
- [13] Garala KC, Anil JS, Pratik HS. Formulation and in vitro characterization of monolithic matrix transdermal system using HPMC/Eudagrit S 100 polymer blends. Int J Pharm & Pharm Sci. 2009; 1: 108-120.
- [14] Kumar DS, Sairam R, Anandbabu S, Karpagavalli L, Maheswaran A, Narayanan N. Formulation and evaluation of transdermal patches of salbutamol. Res J Pharm Bio & Chem Sci. 2012; 3(3): 1132-1139.