

Pengaruh Variasi Konsentrasi Propilen Glikol sebagai *Enhancer* terhadap Sediaan *Transdermal Patch* Ibuprofen *in Vitro*

Misnamayanti*¹, Hajar Sugihantoro¹ and Begum Fauziyah¹

¹ Department of Pharmacy, Faculty of Medicine and Health Sciences, UIN Maulana Malik Ibrahim Malang, East Java, Indonesia

*E-mail: misnamayanti10@mail.com

ABSTRACT

Ibuprofen is an anti-inflammatory class of non-steroidal propionic acid used in the treatment of osteoarthritis, analgesics, and antipyretics. Ibuprofen made in a transdermal patch to avoid side effects of irritation to the stomach, first pass effect on application oral. This aims of the research to determine the physical characteristics of the patch, the effect of propylene glycol concentration (150 mg, 200 mg, 250 mg) on the thickness patch, pH, and the rate of penetration as increase in penetration of the ibuprofen transdermal patch. Patch preparations were made in 3 draft formulas with varying concentrations of propylene glycol 150 mg, 200 mg, and 250 mg. The method used for penetration testing is Franz diffusion cells. The results of physical characteristics are clear, odorless, dry, not cracked, > 300 folds, thickness ranges from 0.142 to 0.184. The concentration of propylene glycol effects (p-value > 0.05) the penetration and no effect (p-value > 0.05) the pH test. Increasing the concentration of propylene glycol causes an increase medicine that penetrate the skin.

Keywords: Ibuprofen, transdermal patch, propylene glycol

ABSTRAK

Ibuprofen merupakan obat golongan anti inflamasi non steroid derivat asam propionat yang digunakan dalam pengobatan *osteoarthritis*, analgesik, antipiretik. Ibuprofen dibuat dalam *transdermal patch* untuk menghindari efek samping iritasi pada lambung, *first pass effect* pada penggunaan peroral. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui karakteristik fisik *patch*, pengaruh konsentrasi propilen glikol (150 mg, 200 mg, 250 mg) terhadap ketebalan *patch*, ketahanan lipat, pH, dan laju penetrasi sebagai peningkat penetrasi sediaan *transdermal patch* ibuprofen. Sediaan *patch* dibuat 3 rancangan formula dengan variasi konsentrasi propilen glikol 150 mg, 200 mg, dan 250 mg. Metode yang digunakan untuk uji penetrasi yaitu sel difusi franz. Hasil karakteristik fisik yaitu bening, tidak berbau, kering, tidak retak, >300 kali lipatan, ketebalan berkisar 0,142-0,184, Konsentrasi propilen glikol berpengaruh (*p-value* <0,05) terhadap laju penetrasi dan tidak berpengaruh (*p-value* >0,05) terhadap uji pH. Peningkatan konsentrasi propilen glikol menyebabkan meningkatnya jumlah obat yang berpenetrasi kedalam kulit.

Kata kunci: Ibuprofen, *transdermal patch*, propilen glikol

1. Pendahuluan

Ibuprofen merupakan golongan NSAID turunan asam propionat yang menghambat enzim siklooksigenase-1 (COX-1) dan enzim siklooksigenase-2 (COX-2) yang biasanya diberikan melalui rute peroral untuk pengobatan berbagai macam penyakit rematik [1]. Ibuprofen juga dapat digunakan untuk nyeri ringan sampai sedang termasuk *dysmenorrhoea*, analgesik pasca operasi, migrain, sakit gigi, dan demam [2]. Obat ibuprofen mempunyai efek samping yang sama dengan golongan obat NSAID yakni dapat menyebabkan gangguan

pada saluran pencernaan sekitar 5-15% seperti mual, muntah, erosi lambung, dan sakit kepala [3]. Untuk mengatasi masalah ini maka dibuat ibuprofen dalam bentuk sediaan topikal yaitu sediaan *transdermal*. Penghantaran obat secara *transdermal* mempunyai keuntungan yaitu memberikan pelepasan obat konstan, penghantaran obat terkontrol, menghindari *first pass metabolism*, mencegah iritasi pada saluran pencernaan, dan cara penggunaan yang mudah [4]. Berdasarkan kelebihan tersebut maka ibuprofen dapat diformulasikan dalam bentuk *transdermal patch*.

Patch merupakan salah satu sediaan yang dapat menghantarkan dosis obat secara terkendali melalui kulit dalam periode waktu tertentu. Berdasarkan metode formulasinya, *patch* dibagi menjadi dua yaitu *membran controlled system* dan *matrix controlled system*. Pada penelitian ini digunakan *matrix controlled system* karena mempunyai keuntungan yaitu dapat menghasilkan sediaan *patch* yang tipis dan elegan, sehingga nyaman untuk digunakan, proses pembuatan yang mudah, cepat, dan murah dibandingkan dengan *membran controlled system* [5].

Stratum corneum adalah lapisan terluar kulit yang terdiri dari sel-sel gepeng yang mati, tidak berinti, dan protoplasmanya berubah menjadi keratin (zat tanduk). Laju penetrasi obat melalui *stratum corneum* dapat meningkat dengan adanya peningkatan penetrasi. Salah satu contoh peningkatan penetrasi yaitu propilen glikol yang memiliki mekanisme mempengaruhi kelarutan bahan aktif didalam kulit dan berinteraksi dengan lapisan *stratum corneum*, sehingga dapat meningkatkan difusi obat menembus membran sel dan memberikan efek hidrasi kulit yaitu melunakkan lapisan keratin pada *Stratum corneum* [6].

Propilen glikol dipilih karena penggunaannya lebih aman, nyaman, tidak toksik dan hanya mengiritasi ringan jika dibandingkan dengan gliserin [7]. Diantara tiga konsentrasi propilen glikol yang digunakan yaitu 10%, 20%, dan 30% yang memberikan laju penetrasi yang paling baik terhadap ibuprofen sediaan gel adalah konsentrasi 30% [8]. Selain itu terdapat penelitian lain yang menyebutkan bahwa konsentrasi propilen glikol sebesar 18,51% sudah menunjukkan peningkatan penetrasi ketoprofen sediaan *transdermal patch* [9].

2. Bahan dan Metode Penelitian

2.1 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen (Merck), hidroksi propil metil selulosa (Merck), carbopol (Merck), etil selulosa (Merck), propilen glikol (Merck), polietilen glikol 400 (Merck), trinoalamin (Merck), kalium klorida (Merck), kalium fosfat dibasik (Merck), natrium fosfat dibasi (Merck), natrium klorida (Merck), asam klorida (Merck), etanol 96% dan aquadest.

2.3 Metode

Sediaan *patch* dibuat dengan cara melarutkan 100 mg ibuprofen menggunakan etanol 96% dan dituangkan kedalam campuran polimer yaitu HPMC, Carbopol, dan EC kemudian diaduk hingga larut. Larutan obat dan polimer yang sudah tercampur di tambahkan bahan tambahan lainnya yaitu

propilen glikol, PEG-400, TEA diaduk hingga homogen. Setelah semua bahan sudah tercampur lalu dituangkan kedalam cetakan. Kemudian dikeringkan menggunakan oven pada suhu 50°C selama 20 jam. Rancangan formula *patch* dapat dilihat pada Tabel 1.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Pengamatan organoleptik

Hasil pengujian organoleptik *patch* dari ke-empat formula menunjukkan bahwa sediaan *transdermal patch* berbentuk lingkaran sesuai dengan cetakan yang digunakan dengan diameter permukaan sebesar 4,9 cm tidak menimbulkan bau, dan berwarna bening. Sediaan *transdermal patch* yang dihasilkan juga mempunyai kondisi permukaan yang kering dan tidak retak. Kondisi ini menunjukkan bahwa proses pengeringan pada suhu 50°C selama 20 jam merupakan kondisi yang optimum dalam segi pembuatan sediaan *transdermal patch* ibuprofen. Sediaan *patch* yang diperoleh dapat dilihat pada Gambar 1.

3.2 Uji ketebalan

Hasil uji ketebalan dalam satu *patch* menunjukkan bahwa rata-rata ketebalan formula 1 sebesar $0,142 \pm 0,008$ mm, formula 2 memiliki rata-rata ketebalan sebesar $0,154 \pm 0,005$ mm, formula 3 memiliki rata-rata ketebalan sebesar $0,17 \pm 0,01$ mm dan formula 4 memiliki rata-rata ketebalan sebesar $0,184 \pm 0,005$ mm. Hasil pengujian tersebut menunjukkan bahwa bahan-bahan pada proses pembuatan *patch* telah tersebar secara merata pada sediaan *patch* dimana nilai ketebalan *patch* di berbagai titik memiliki perbedaan yang tidak terlalu jauh. Hal ini dapat dilihat kecil nya nilai SD yang diperoleh dari masing-masing formula menunjukkan ketebalan antar permukaan dari masing-masing *patch* seragam. Hasil uji ketebalan sediaan *patch* dapat dilihat pada Tabel 2.

3.3 Uji ketahanan lipat

Uji ketahanan lipat dilakukan secara manual dengan cara melipat *patch* pada dua sisi berulang kali sampai rusak atau dilipat hingga 300 kali. Hasil dari uji ketahanan lipat dari ke-empat formula yaitu lebih dari 300 kali lipatan dan dapat dikatakan baik. Hal ini dikarenakan *patch* masih dalam keadaan baik, tidak rusak, tidak retak ketika dilakukan pengujian hingga nilai lebih dari 300 kali. Hasil uji ketahanan lipat dapat dilihat pada Tabel 3.

Tabel 1
Rancangan formula *patch* ibuprofen

Bahan	Formula (mg)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
Ibuprofen	100	100	100	100
HPMC	10	10	10	10
Carbopol	10	10	10	10
Etil Selulosa	150	150	150	150
Propilen Glikol	0	150	200	250
PEG 400	65	65	65	65
TEA	15	15	15	15
Jumlah	350	500	550	600



Gambar 1. Formula 1 (a); Formula 2 (b); Formula 3 (c); Formula 4 (d). Sediaan *transdermal patch* berwarna putih, kering dan tidak retak.

Tabel 2
Hasil uji ketebalan *patch*

Titik	Ketebalan <i>patch</i> (mm)			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	0,15	0,16	0,18	0,19
2	0,15	0,16	0,18	0,19
3	0,13	0,15	0,17	0,18
4	0,14	0,15	0,16	0,18
5	0,14	0,15	0,16	0,18
Rata-rata±SD	0,142 ± 0,008	0,154 ± 0,005	0,17 ± 0,01	0,184 ± 0,005

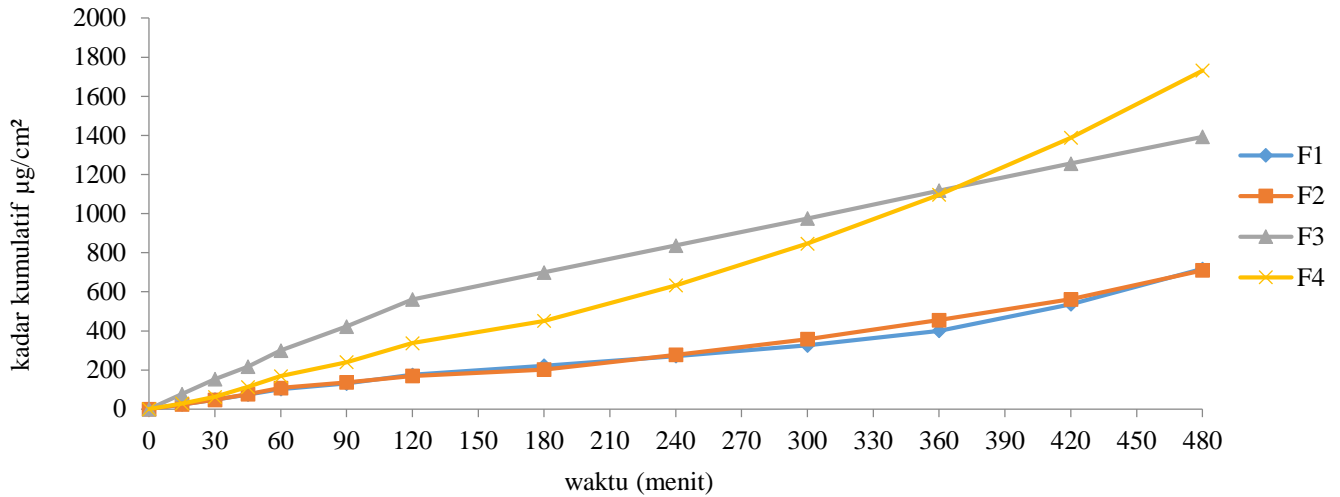
3.4 Uji pH

Data hasil pengujian pH menunjukkan bahwa pH dari masing-masing formula memenuhi kriteria pH sediaan yang dapat di toleransi dan tidak mengiritasi kulit yaitu 4,5-6,5. Hasil uji pH untuk sediaan *transdermal patch* ibuprofen menunjukkan penurunan pH dari F1>F2>F3>F4, hal ini dikarenakan variasi konsentrasi propilen glikol, diketahui propilen glikol mempunyai pH 5,6 [10]. Hasil uji pH dapat dilihat pada Tabel 4.

3.5 Hasil uji penetrasi

Pengujian penetrasi dilakukan dengan menggunakan alat sel difusi franz. Setelah dilakukan uji penetrasi selama 8 jam dapat terlihat bahwa kadar kumulatif ibuprofen semakin

meningkat seiring dengan bertambahnya waktu penetrasi. Selain itu dari kurva penetrasi ke-empat formula sediaan *patch* ibuprofen juga dapat dilihat bahwa sampai menit ke-480 masing-masing formula belum menunjukkan keadaan jenuh. Hasil pengujian penetrasi secara statistik menunjukkan bahwa formula optimum dari ke-empat formula tersebut yaitu formula 3, karena formula 1 ke formula 3, dan formula 2 ke formula 3 berbeda signifikan, sedangkan formula 4 ke formula 3 tidak berbeda signifikan. Artinya apabila formula yang optimum merupakan formula 3 dengan jumlah konsentrasi propilen glikol 200 mg maka dengan penambahan konsentrasi 250 mg atau formula 4 tidak memiliki banyak perbedaan dengan formula 3. Hasil pengujian kadar kumulatif penetrasi ibuprofen dalam sediaan *transdermal patch* dapat dilihat pada tabel 5 dan profil penetrasi ibuprofen dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Profil penetrasi patch ibuprofen dari ke-empat formula

Tabel 3

Hasil uji ketahanan lipat patch

Replikasi	Ketahanan lipat patch			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	>300 kali	>300 kali	>300 kali	>300 kali
2	>300 kali	>300 kali	>300 kali	>300 kali
3	>300 kali	>300 kali	>300 kali	>300 kali

Tabel 4

Hasil pengujian pH Patch

Replikasi	pH permukaan			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
1	5,5	5,5	4,6	4,9
2	5,9	5,3	5,0	4,6
3	4,8	4,7	5,0	4,8
Rata-rata±SD	5,4± 0,556	5,166± 0,416	4,866± 0,230	4,766± 0,152

Tabel 5

Hasil pengujian penetrasi patch ibuprofen

Menit	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
0	0	0	0	0
15	24.10333	24.06933	76.997	28.84333
30	48.78233	47.57967	153.3307	62.67467
45	74.79667	76.05	217.49	113.538
60	102.0843	107.9033	300.089	168.7467
90	131.4957	137.0137	422.3703	240.0437
120	175.4143	169.6043	561.3543	337.5457
180	221.9897	202.471	699.682	451.4097
240	271.311	277.8303	837.3143	633.1917
300	325.8917	358.335	975.466	847.062
360	400.901	455.4753	1117.487	1096.191
420	536.464	562.211	1256.049	1388.051
480	717.0503	710.4167	1392.45	1732.081

4. Kesimpulan

Karakteristik fisik organoleptis dari ke-empat formula diperoleh hasil yang sama yaitu tidak berbau, berwarna bening, kondisi permukaan kering dan tidak retak, dengan ketahanan lipat yang diperoleh yaitu >300 kali lipatan, hasil ketebalan yang diperoleh berkisar antara 0,142 - 0,184, dan pH sediaan *transdermal patch* ibuprofen berkisar antara 4,7-5,4 telah memenuhi persyaratan pH yang dapat ditoleransi yaitu 4,5-6,5.

Variasi konsentrasi propilen glikol 150 mg, 200 mg, dan 250 mg memberikan pengaruh terhadap laju penetrasi dari sediaan *transdermal patch* ibuprofen. Peningkatan konsentrasi propilen glikol menyebabkan meningkatnya jumlah obat yang berpenetrasi ke dalam kulit. Hal ini ditunjukkan dengan hasil penetrasi dimana laju penetrasi formula 4 > formula 3 > formula 2 > formula 1.

References

- [1] Katzung, B.G. 2003. Drugs Used in Disorders of Coagulation, in: Basic & Clinical Pharmacology. Mcgraw-Hill. 9th Ed.P.775-776.
- [2] BNF. 2009. Bnf Children: The Essential Resource For Clinical Use Of Medicines In Children, Bmj Group, Germany.
- [3] Waranugraha, Y., Putra, B.P. dan Suryana, B.P. Hubungan Pola Penggunaan OAINS dengan Gejala Klinis Gastropati pada Pasien Reumatik Relationship of NSAID Utilization Pattern With Gastropathy Symptoms in Rheumatic Patient. Jurnal Kedokteran Brawijaya, 2010; 26 (2).
- [4] Madhulatha, A. dan Naga, T.R. Formulation And Evaluation of Ibuprofen Transdermal Patches. International Journal Of Research In Pharmaceutical And Biomedical Sciences, 2013; 4 (1).
- [5] Gungor, S., Erdal, M. E. dan Ozsoy, Y. 2012. Plasticizer in Transdermal Drug Delivery System. Recent Advances in Plasticizer. Beyazit-Istanbul: Turki
- [6] Williams, A.C. dan Barry, B.W. 2004. Penetration Enhancers. Advanced Drug Delivery Reviews. 5 (6): 603-618.
- [7] Rowe, R. C., Sheskey, P.,J. dan Quinn, M,E. 2009. Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition. Pharmaceutical Press: London.
- [8] Mehsen, M.B. Effect Of Propylene Glycol, Poly Ethylene Glycol 400 And Ph On The Release And Diffusion Of Ibuprofen From Different Topical Bases. AJPS, 2011; 9 No.1.
- [9] Zakinah, H.R. 2016. Pengaruh Propilen Glikol dalam Patch Dispersi Padat Ketoprofen Terhadap Karakteristik Fisika Kimia da Laju Penetrasinya. [Skripsi]. Jember. Fakultas Farmasi Universitas Jember.
- [10] Gaikwad, A.K. Transdermal Drug Delivery System: Formulation Aspect and Evaluation. Comprehensive Journal of Pharmaceutical Science, 2013; 1 (1).
- [11] Wulandari, S.A.R. 2017. Formulasi dan Uji Aktivitas Antibakteri *Stapylococcus Epidemidis* Sediaan Mikroemulsi Ekstrak Daun Kersen (*Muntingia Calabura Linn.*) dengan Fase Minyak Isopropil Mirystate [Skripsi]. Malang: Fakultas Kedokteran Dan Ilmu Kesehatan Universitas UIN Malang.