

PENGEMBANGAN FORMULA DISPERSI PADAT IBUPROFEN SEBAGAI PRODUK *NON-STEROID ANTIINFLAMATION TRANSDERMAL PATCH*

Peneliti : Budipratiwi Wisudyaningsih, S.Farm., M.Sc., Apt.¹

Lidya Ameliana, S.Si., Apt., M.Farm.¹

Sumber Dana : Sumber Dana DIKTI Tahun Anggaran 2016

Kontak Email : tiwix_email@yahoo.co.id

¹Fakultas Farmasi Universitas Jember

ABSTRAK

Ibuprofen merupakan golongan obat Non-Steroid Anti Inflammatory Drug (NSAID) yang dapat digunakan sebagai analgesik, antiinflamasi, antipiretik, dan mengurangi gejala Rheumatoid Arthritis dan Osteoarthritis. Ibuprofen dalam penggunaan oral dapat menimbulkan efek samping tukak lambung dan pendarahan pada gastrointestinal. Efek samping tersebut dapat dicegah dengan cara membuat sediaan transdermal patch. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengembangkan ibuprofen dalam bentuk sediaan patch transdermal dan untuk mengetahui efektivitas dan keamanan patch transdermal yang telah diformulasi. Penelitian ini terbagi dalam beberapa tahapan, yaitu: (1) Pembuatan dispersi padat ibuprofen-PEG 6000; (2) Karakterisasi mutu fisik dispersi padat (3) Formulasi patch 2 dispersi padat ibuprofen; dan (4) evaluasi mutu fisik patch ibuprofen (5) uji pelepasan dan penetrasi ibuprofen dari sediaan patch transdermal. Hasil penelitian menunjukkan bahwa ibuprofen dapat dibuat dalam bentuk dispersi padat dan patch transdermal dengan karakteristik fisik yang sesuai dengan harapan. Propilen glikol sebagai senyawa peningkat penetrasi telah terbukti dapat meningkatkan pelepasan ibuprofen dari basis sediaan dan dapat meningkatkan penetrasi ibuprofen menembus kulit. Penambahan propilen glikol ke dalam formula patch transdermal akan menyebabkan peningkatan nilai

Kata kunci: ibuprofen, dispersi padat, patch transdermal, penetrasi

EXECUTIVE SUMMARY

Pendahuluan

Ibuprofen merupakan salah satu obat golongan *Non-Steroidal Anti Inflammatory Drug* (NSAID) derivat asam propionat yang umum digunakan sebagai analgesik, antiinflamasi, antipiretik, dan mengurangi gejala *Rheumatoid Arthritis* dan *Osteoarthritis* (Garzon *et al* 2004). Ibuprofen dalam penggunaan oral dapat menimbulkan efek samping tukak lambung dan pendarahan pada gastrointestinal (Rainsford, 2003). Efek samping yang dapat disebabkan oleh ibuprofen dapat dicegah dengan cara membuat suatu bentuk sediaan transdermal. Sediaan transdermal dapat meningkatkan bioavailabilitas obat karena tidak mengalami *first pass metabolism* di hati dan memberikan penghantaran yang konsisten pada jangka waktu yang lama (Prausnitz, 2008). Selain itu sebagian besar penyakit inflamasi terjadi secara lokal dan dekat dengan permukaan tubuh, sehingga sediaan topikal dapat memberikan efek farmakologi secara langsung dan memiliki efek lokal dengan aksi kerja yang cepat (Arellano *etal.*,1999). Bentuk sediaan transdermal yang efektif digunakan untuk penghantaran obat NSAID yaitu *patch*.

Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), ibuprofen digolongkan sebagai obat kelas II, yaitu memiliki permeabilitas yang tinggi terhadap membran, namun memiliki kelarutan yang rendah (Potthast, 2005). Ibuprofen memiliki kelarutan 21 mg/L pada suhu 25 °C dan 46,9 mg/L pada suhu 37°C (Yalkowsky dan Dannenfelser, 1992; Xu, 2007). Kelarutan ibuprofen yang rendah

menyebabkan bioavailabilitas obat di dalam tubuh menjadi rendah (Chowdary dan Srinivas, 2000). Salah satu teknik yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif obat yakni dengan teknik dispersi padat (Craig, 2002). Erizal dan Salman (2007) menyatakan komposisi dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 perbandingan 1:1,5 dengan metode peleburan pada 80°C memiliki profil pelepasan yang paling baik. Data yang telah diperoleh pada penelitian tersebut selanjutnya dijadikan acuan untuk menentukan komposisi dan metode pembuatan dispersi padat pada penelitian ini.

Faktor yang dapat mempengaruhi profil penetrasi obat melalui kulit yakni kelarutan, difusi obat melewati *stratum corneum*, dan koefisien partisi antara obat dan *stratum corneum*. Difusi obat melewati *stratum corneum* dapat ditingkatkan melalui penambahan zat peningkat penetrasi (*enhancer*) yang dapat mengganggu sifat penghalangan *stratum corneum* (Williams dan Barry, 2004). Propilenglikol banyak digunakan dalam sediaan topikal jika dibandingkan dengan golongan glikol yang lain, karena efek toksik dan iritasi minimal (Rowe, 2006).

Pada penelitian ini akan dilakukan pengembangan formula sediaan transdermal *patch* ibuprofen dengan polimer etilselulosa (EC)-hidroksi propilmetil selulosa (HPMC), kemudian dibandingkan sifat fisik, laju pelepasan, dan laju penetrasi antar formula tersebut. Selain itu juga dilakukan uji antiinflamasi *in vivo patch* ibuprofen pada tikus dan uji iritasi kulit menggunakan kelinci untuk memastikan keamanannya terhadap kulit.

Metode

Pembuatan dispersi padat ibuprofen

Komposisi dispersi padat ibuprofen-PEG 6000 1:1,5 dan metode yang digunakan dalam preparasinya adalah metode peleburan. Metode ini dipersiapkan dengan menimbang sejumlah ibuprofen dan PEG 6000 sesuai komposisi. Pembawa (PEG 6000) dicampur dengan ibuprofen dan dilebur pada suhu 80°C Campuran ini segera didinginkan di *ice bath* kemudian disimpan dalam desikator selama 24 jam. Dispersi padat diayak dengan ayakan no.40.

Formulasi patch dispersi padat ibuprofen

Dibuat empat formula *patch* ibuprofen. Tabel formula yang akan dibuat dapat dilihat pada tabel 1

Tabel 1. Formula sediaan patch transdermal dispersi padat ibuprofen

Komposisi	Fungsi	Formula(mg)			
		F(1)	F(2)	F(3)	F(4)
Dispersi padat ibuprofen – PEG 6000 1 : 1,5	Bahan aktif	250	250	250	250
HPMC	Polimer hidrofilik	50	50	50	50
EC	Polimer hidrobik	150	150	150	150
Propilen glikol	<i>Penetration Enhancer</i>	0	50	100	150
PEG 400	<i>Plasticizer</i>	150	150	150	150

Evaluasi sediaan patch dispersi padat ibuprofen

Evaluasi sediaan *patch* ibuprofen meliputi pengujian organoleptis, pengujian *thickness*, pengujian *weight variation*, pengujian *moisture content*, pengujian homogenitas, pengujian kadar obat, pengujian pelepasan ibuprofen secara *in vitro*, pengujian penetrasi ibuprofen melalui kulit tikus, pengujian antiinflamasi *patch* pada tikus, dan uji iritasi patch pada kelinci.

Hasil dan Pembahasan

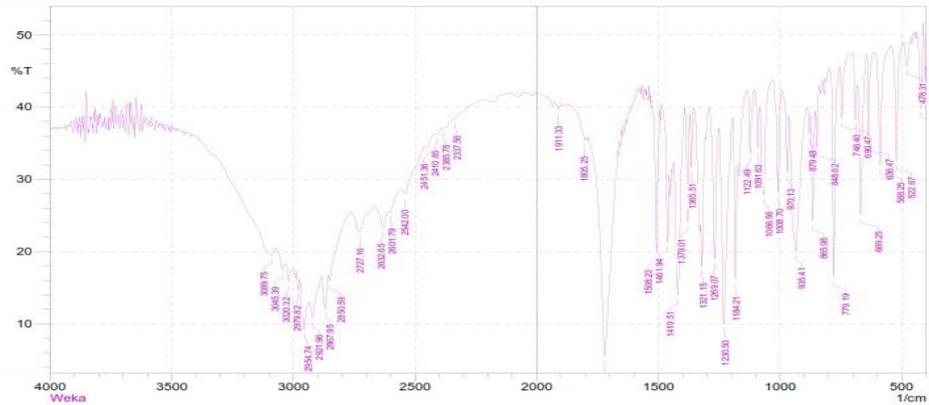
Karakterisasi dispersi padat ibuprofen

1. Penetapan % recovery ibuprofen dalam dispersi padat

Hasil penetapan kadar ibuprofen menunjukkan % recovery $97,624 \% \pm 4,44$.

2. Analisis FTIR

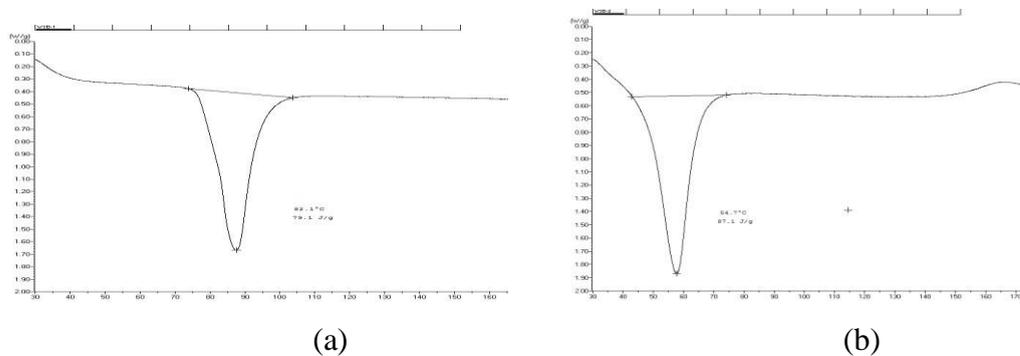
Profil spektra ibuprofen (Gambar 1) menunjukkan adanya gugus OH yang dapat dilihat dari peak yang melebar dan tajam pada posisi bilangan gelombang 3.100-2800 cm^{-1} . Selain itu juga menunjukkan adanya gugus benzena yaitu stretching pada posisi bilangan gelombang 1.500-1.400 cm^{-1} dan adanya gugus C=O yang dapat dari peak yang tajam pada posisi bilangan gelombang 1.725-1.700 cm^{-1} .



Gambar 1 Profil Spektra IR Dispersi Padat Ibuprofen

3. Analisis DSC

Titik lebur ibuprofen sebelum diformulasi dalam bentuk dispersi padat adalah sebesar 82,1°C, sedangkan setelah diformulasi dalam bentuk dispersi padat memiliki titik lebur 54,7°C. Pada proses pembuatan dispersi padat terdapat tahap pendinginan leburan yang dilakukan secara mendadak. Hal ini dapat memicu terjadinya serbuk dalam bentuk amorf yang memiliki titik lebur yang lebih rendah dibandingkan dengan bentuk kristal.



Gambar 2. Profil Termal (a) Ibuprofen, (b) Ibuprofen dalam Dispersi Padat

Evaluasi fisika-kimia patch transdermal dispersi padat ibuprofen

Penetapan kadar ibuprofen dalam patch ibuprofen

Hasil persen recovery kadar ibuprofen dalam keempat formula sediaan patch transdermal yang diperoleh yaitu antara 63,77 – 81,06%

Pengujian ketebalan patch ibuprofen

Hasil penelitian menunjukkan ketebalan patch berkisar antara 0,4172 - 0,4317 cm. Hasil tersebut menunjukkan bahwa $F1 < F2 < F3 < F4$. Hal ini disebabkan karena adanya penambahan propilen glikol yang semakin besar jumlahnya. Pengujian ketebalan patch menunjukkan bahwa bahan-bahan pada proses pembuatan patch telah tersebar merata pada permukaan patch yang ditunjukkan dengan kecilnya nilai SD pada keempat formula

Pengujian keseragaman bobot patch ibuprofen

Hasil pengujian keseragaman bobot menunjukkan adanya perbedaan berat patch pada masing-masing formula (0,6931 – 0,7151g). Semakin besar jumlah propilen glikol yang terdapat dalam formula, maka semakin besar bobot patch.

Pengujian kadar lembab patch ibuprofen

Sediaan patch yang baik memiliki kandungan lembab dengan rentang antara 1-10% (Kumar *et al.*, 2012). Pada penelitian ini diperoleh % kadar lembab yang memenuhi persyaratan sediaan patch yang baik yaitu dalam rentang 3,21 – 4,33 %. Propilen glikol merupakan bahan yang memiliki sifat dapat mempertahankan kelembaban, sehingga dapat mempengaruhi nilai persen kadar lembab.

Pengujian ketahanan lipat patch ibuprofen

Hasil pengujian ketahanan lipat keempat formula menunjukkan ketahanan lipat lebih dari 300 kali lipatan. Hal ini dapat dikategorikan dalam karakteristik patch yang baik, karena setelah patch dilipat lebih dari 300 kali, patch masih dalam keadaan baik, tidak rusak dan tidak retak (Patel *et al.*, 2012).

Pengujian pH permukaan patch ibuprofen

Hasil uji menunjukkan nilai pH keempat formula telah memenuhi kriteria pH yang dapat ditoleransi, yaitu pada rentang pH 4,5 – 6,5 (Tranggono dan Latifah, 2007). Hasil pengujian pH formula 1 sampai dengan formula 4 berada pada nilai pH 4,75 – 4,90)

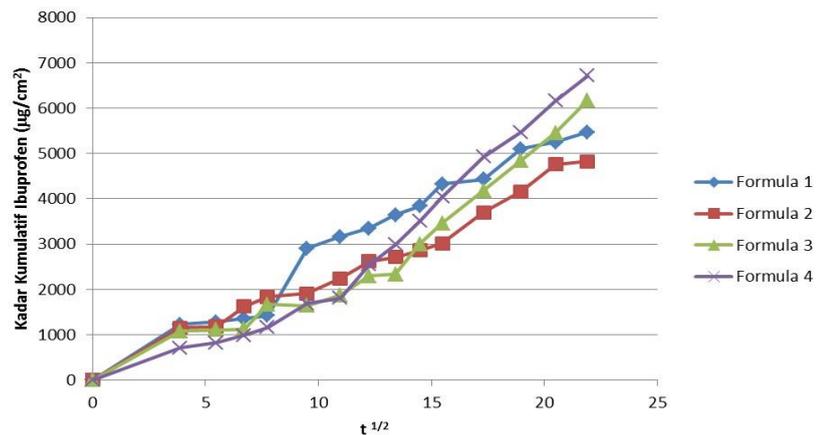
Pengujian FTIR patch ibuprofen

Profil spektra FTIR ibuprofen dalam sediaan patch menunjukkan hasil yang sama pada spektra ibuprofen murni yaitu adanya gugus OH yang dapat dilihat dari peak yang melebar dan tajam pada posisi bilangan gelombang 3.100-2800 cm^{-1} . Selain itu juga menunjukkan adanya gugus benzena yaitu stretching pada posisi bilangan gelombang 1.500-1.400 cm^{-1} dan adanya gugus C=O yang dapat dari peak yang

tajam pada posisi bilangan gelombang 1.725-1.700 cm^{-1} . Sehingga dapat dipastikan bahwa ibuprofen dalam sediaan patch akan dapat memberikan aktivitas farmakologis yang sesuai dengan indikasinya

Evaluasi pelepasan ibuprofen dari sediaan patch

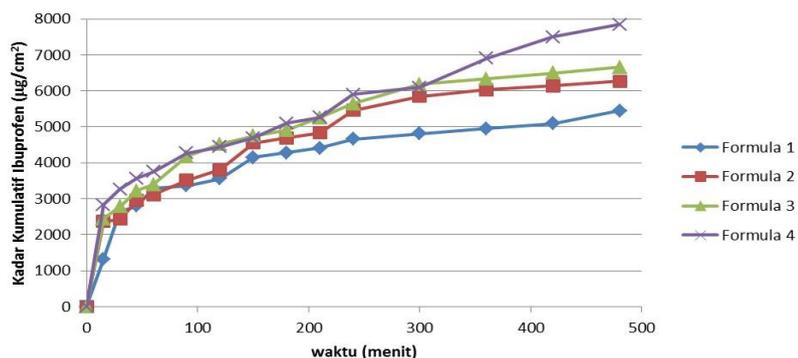
Diperoleh nilai fluks pelepasan Formula 1 sebesar 208,98 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$, Formula 2 sebesar 230,07 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$, Formula 3 sebesar 298,15 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$, dan Formula 4 sebesar 421,88 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$. Semakin besar penambahan propilen glikol dalam formula patch, maka akan semakin meningkatkan nilai fluks pelepasan ibuprofen. Propilen glikol dapat meningkatkan fluks pelepasan ibuprofen dari sediaan patch karena propilen glikol dapat meningkatkan kelarutan bahan aktif dalam formula patch, sehingga dengan konsentrasi propilen glikol yang semakin tinggi, maka ibuprofen akan semakin mudah larut dan mudah dilepaskan dari basis patch.



Gambar 3. Profil Pelepasan Ibuprofen dari Patch Selama 8 Jam

Evaluasi penetrasi ibuprofen dari sediaan patch transdermal

Hasil uji penetrasi dinyatakan dalam nilai fluks penetrasi. Formula 1 memberikan nilai fluks penetrasi sebesar 5,13 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$, Formula 2 sebesar 6,49 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$, Formula 3 sebesar 7,01 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$, dan Formula 4 sebesar 9,82 $\mu\text{g}/\text{cm}^2.\text{menit}$.



Gambar 4 Profil Penetrasi Ibuprofen Keempat Formula

Peningkatan nilai fluks penetrasi dari formula 1, 2, 3, dan formula 4 menunjukkan bahwa penambahan propilen glikol akan dapat meningkatkan fluks penetrasi ibuprofen dari sediaan patch transdermal. Profil penetrasi ibuprofen menembus kulit dari keempat formula menunjukkan hasil yang selaras dengan nilai fluks penetrasinya.

KESIMPULAN

Ibuprofen yang dibuat dalam bentuk dispersi padat dengan pembawa PEG 6000 telah berhasil diformulasi dalam bentuk sediaan patch transdermal. Ibuprofen dalam dispersi padat memiliki profil spektra IR yang menunjukkan bahwa gugus farmakofor ibuprofen masih terdeteksi dengan baik dan pada gugus farmakofor tersebut tidak ada interaksi ibuprofen dengan PEG 6000 sebagai pembawa dispersi padat. Penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat memberikan nilai % recovery yang memenuhi kriteria yaitu sebesar 97,624%. Sediaan patch transdermal memberikan hasil organoleptis yang baik yaitu permukaan patch yang kering dan tidak lengket terutama di bagian atas, patch tidak retak, permukaannya rata, dan tidak terdapat gumpalan pada patch yang telah kering. Keempat patch ibuprofen memiliki karakteristik fisika-kimia yang baik dan memenuhi persyaratan. Fluks pelepasan dan fluks penetrasi ibuprofen yang terkecil ditunjukkan oleh formula 1 dan yang terbesar ditunjukkan oleh formula 4. Hal ini menunjukkan bahwa propilen glikol memiliki kemampuan untuk meningkatkan kemampuan ibuprofen untuk dapat lepas dari basis

patch transdermal, dan menembus kulit dengan baik, sehingga akan dapat memberikan efek farmakologis yang diharapkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Arellano, A., Santoyo, S., Martin, C., dan Ygartua, P. 1999. Influence of Propylene Glycol and Isopropyl Myristate on The In-Vitro Percutaneous Penetration of Declofinace Sodium from Capobol Gels. *Eur. J. Pharm. Sci.* 7(2):129-135.
- Arunachalam, A., .Karthikeyan, M., Kumar, D. V., Prathap. M., Sethuraman, S., Ashutoshkumar, S., 2010. Transdermal Drug Delivery System: A Review. *Current Pharma Research* Vol. 1 (1): 70-81
- Barry, B.W. 1983. *Dermatological Formulation Percutaneous Absorption*. New York, Basel: Marcel Dekker Inc.
- Bushra, R dan Aslam, N. 2010. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen : review article. *Oman Medical Journal*. Vol.25 Issue.3 : 155 – 161.
- Chiou, W.L., dan Riegelman, S. 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion System. *J.Pharm.Sci.* 60:1165-1175
- Chowdary, K.P.R. dan Srinivas, L. 2000. Physical Stability and Dissolution Rate of Ibuprofen Suspension Formulated Employing Solid Dispersion. *Indian J. Pharm. Sci.*, 62, 253-256.
- Craig, D.Q.M., 2002, Polyethylene Glycols and Drug Release, *Drug Dev. Ind. Pharm.* 16, 2501-2526
- Erizal dan Salman. 2007. *Karakterisasi Fisikokimia dan Laju Disolusi Dispersi Padat Ibuprofen dengan Pembawa Polietilenglikol 6000*. Padang: Jurusan Farmasi FMIPA, Universitas Andalas.
- Garzon, C. L. dan Martinez, F. 2004. Temperature Dependence of Solubility for Ibuprofen in Some Organic and Aqueous Solvents. *J. Sol. Chem.* Vol. 33, No. 11.
- Kumar, Sairam, Anandbabu, Karpagavalli, Maheswaran, dan Narayanan. 2012. Formulation and Evaluation Of Transdermal Patches Of Salbutamol. *Res JPharm Biol Chem Sci.* Vol.3(3): 1132-1139.
- Mali, A. D., Bathe, R., dan Patil M. 2015. Review Article : An updated review on transdermal drug delivery systems. *Int J Adv Sci Res.* Vol. 1(06): 244-254.
- Patel, Chaudhary, Parmar, dan Bhura. 2012. Transdermal Drug Delivery System:A Review. *The Pharma Inovation.* Vol. 1(4): 78-87.
- Potthast, H., Dressman, J.B., Junginger, H.E., dan Midha, K.K. 2005. Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid oral dosage forms: Ibuprofen. *J. Pharm. Scie*, Vol.94 : 2121-2131.
- Prausnitz, M.R. dan Langer, R. 2008. Transdermal drug delivery. *Nature Biotechnology*, 26(11), p1261-1268.
- Rainsford, K.D., Stetsko, P.I., Sirko, S.P. dan Debski, S. 2003. Gastrointestinal Mucosal Injury Following Repeated Daily Oral Administration of Conventional Formulations of Indometacin and Other Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs to Pigs: A Model for Human Gastrointestinal Disease. *The J. of Pharm and Pharmacol*, 55(5),p. 661-668.

- Rowe, R. C., Paul, J. S., dan Marian, E. Q. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth Edition*. USA: Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association.
- Swarbrick, J. dan Boylan, J. 1995. Percutaneous Absorption. *En. Pharm. Tech.* Vol. 11 : 413-445.
- Tranggono, R.I dan Latifah, F. 2007. *Buku Pegangan Ilmu pengetahuan Kosmetik*. Jakarta : PT. Gramedia Pustaka Utama.
- Usui, F., Maeda, K., Kusai, A., Ikeda, M., Nishimura, K., dan Yamamoto, K.. 1998 Dissolution Improvement of RS-8359 by Solid Dispersions Prepared by the Solvent Method, *Int.J.Pharm..* 44:253-260.
- Williams, A. C., dan Barry, B. W. 2004. Penetration Enhancers. *Advanced Drug Delivery Review*, 56: 603-618
- Xu, Lu., Ming, L.S dan Sunada, H. 2007. Preparation and Evaluation of Ibuprofen Solid dispersion System with Kollidon Particles Using a Pulse Combustion Dry System. *Cherm Pharm Bull.* Vol 55 (11) 1545-1550.
- Yadav, B., Saroha, K., and Sharma, B. 2011. Transdermal Patch: A Discrete Dosage Form. *Int J Curr Pharm. Res.* Vol.3 (3): 98-108.
- Yalkowsky, S. H. dan Dannenfelser, R. M. 1992. *Aquasol Database of Aqueous Solubility*. Tucson : College of Pharmacy, University of Arizona.