

PENGARUH PROPILLEN GLIKOL DAN BENTUK SEDIAAN KRIM, GEL DAN SALEP TERHADAP PERMEASI KAFEIN SEBAGAI ANTISELULIT SECARA *IN VITRO*

Iis Wahyuningsih, Rina Saputri, Setyo Rahayu, Betty Riski Arisa
Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta

ABSTRAK

Latar belakang : Selulit merupakan gangguan pada kulit yang disebabkan oleh penumpukan lemak yang tidak termetabolisme di jaringan adiposa. Kafein dapat digunakan sebagai perawatan anti selulit. Akan tetapi kulit mempunyai permeabilitas yang kecil yang menyebabkan transpor kafein sebagai anti selulit tidak maksimal. Oleh karena itu dalam penelitian ini ingin diketahui pengaruh propilen glikol sebagai *enhancer* terhadap permeasi kafein sebagai antiselulit dalam sediaan krim, gel dan salep secara *in vitro*.

Metode : Pada penelitian ini dibuat formula krim, gel dan salep kafein yang mengandung propilen glikol dan tanpa propilen glikol. Formula krim, gel dan salep kafein dibuat dengan konsentrasi propilen glikol yaitu 0% (sebagai kontrol) dan 7%. Semua formula dievaluasi organoleptisnya. Uji transpor secara *in vitro* dievaluasi menggunakan alat sel difusi vertikal melalui kulit tikus galur Wistar selama 8 jam. Medium reseptor yang digunakan adalah larutan Fosfat Bufer Saline (PBS) pH 7,4 suhu 37 °C dan kecepatan pengadukan 50 rpm. Penetapan kadar kafein yang tertranspor ke kompartemen reseptor menggunakan metode spektrofotometri UV-Vis.

Hasil : Nilai Fluks kafein dengan propilen glikol 0, 7% pada sediaan krim, salep dan gel berturut-turut : $1,77 \pm 0,4$, $10,58 \pm 2,1$; $5,7 \pm 1,68$, $14,52 \pm 2,54$; $8,14 \pm 0,53$, $20,43 \pm 1,8$, $\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$.

Kesimpulan : Hasil penelitian menunjukkan bahwa penambahan propilen glikol sebagai *enhancer* ke dalam sediaan krim, gel dan salep kafein memberikan pengaruh yang signifikan terhadap transpor kafein untuk melewati membran kulit tikus secara *in vitro* jika dibandingkan dengan sediaan tanpa propilen glikol (sig. < 0,05). Fluks kafein terbesar diperoleh dari sediaan gel diikuti salep dan terakhir krim.

Kata kunci : kafein, antiselulit, *enhancer*, propilen glikol.

LATAR BELAKANG

Selulit (*Gynoid lipodystrophy*) merupakan parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk akibat dari penonjolan jaringan adiposa ke area retikular dan papilar dermis. Selulit paling banyak terjadi pada wanita dibanding laki-laki dan biasanya muncul pada bagian tubuh tertentu yaitu pada paha, perut dan bokong, terdapat reseptor adrenergik pada bagian ini. Selulit dapat juga didefinisikan sebagai penyakit metabolisme terlokalisasi pada jaringan subkutan yang menyebabkan perubahan permukaan tubuh wanita (Ronna, dkk, 2006; Rossi, 2000).

Beberapa perawatan topikal baik untuk mencegah timbulnya selulit atau mengurangi selulit tersedia di pasaran dalam berbagai bentuk sediaan (krim, gel, salep dan lain-lain), umumnya mengandung zat aktif turunan metilxantin (kafein dan aminofilin), retinoid dan asam laktat (Baumann, 2002). Kafein telah terbukti berperan sebagai inhibitor fosfodiesterase dan vasodilatasi, yaitu mengencangkan pembuluh darah serta membuat penampilan lebih kencang (Rawling, A, 2006). Formulasi kafein perlu dikembangkan untuk mengoptimalkan pemanfaatan kafein bagi kulit (Agustin, 2008).

Sediaan topikal dapat bekerja secara efektif jika bahan aktif dalam sediaan tersebut dapat berpenetrasi ke dalam lapisan bawah kulit baik melalui rute transepidermal atau transfolikular. Telah diketahui, bahwa kulit memiliki sifat penghalang yang lebih kuat dibanding membran biologis lainnya. Kulit memiliki permeabilitas yang relatif rendah sehingga obat sulit untuk menembus kulit (Shin dkk, 2001). Agar bahan aktif dapat menembus stratum korneum perlu dilakukan modifikasi sifat permeabilitas stratum korneum, antara lain dengan penambahan peningkat penetrasi/*enhancer* (Sasanti, 2007).

Enhancer propilen glikol (PG) mampu meningkatkan permeabilitas teofilin (Nugroho dkk, 1999). Permeabilitas fentanil menembus kulit tikus meningkat dengan penambahan propilen glikol dalam formula *adhesive patch*-nya (Mehdiyadheh dkk, 2006). Penambahan propilen glikol pada sediaan topikal juga dapat meningkatkan laju difusi krim dibandingkan dengan krim tanpa propilen glikol (Soebagio dkk, 2009).

Selain itu, pembawa juga dapat mempengaruhi pelepasan obat yang selanjutnya dapat mempengaruhi permiiasi obat. Bentuk sediaan salep, krim dan gel mempunyai perbedaan dalam kandungan fase minyak dan fase air. Gel kandungan utamanya air, krim merupakan emulsi minyak dan air, sedang salep hampir seluruhnya fase minyak.

Tujuan penelitian ini mengetahui pengaruh penambahan *enhancer* PG terhadap permeasi kafein dari sediaan salep, krim dan gel antiselulit melewati kulit tikus secara *in vitro* dan pengaruh bentuk sediaan salep, krim dan gel terhadap permeasi kafein melewati kulit tikus secara *in vitro*.

METODE PENELITIAN

Bahan

Kafein, *propilen glikol*, Na_2HPO_4 p.a, KH_2PO_4 p.a, NaCl p.a, NaOH 0,1M, HCl 0,1M, adeps lane, parafin cair, metil paraben, propil paraben, BHT, cera alba, natrium tetraborat, carbopol 940, trietanolamin, aquadest dan kulit tikus jantan galur *Wistar*.

Alat

Vertical type diffusion cell (dari UGM Yogyakarta), alat bedah, alat gelas, *hot plate magnetic stirrer*, *thermoline* dan Spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1700).

Jalannya Penelitian

a. Pembuatan Salep

Adeps lane, parafin cair, propil paraben dan BHT dipanaskan di cawan porselen di atas penangas air hingga melebur sempurna. Setelah melebur diaduk cepat dalam mortir hangat. Kemudian kafein, metil paraben dan *propilen glikol* dilarutkan dalam air panas, dicampurkan dalam basis salep, diaduk cepat dan dihomogenkan.

b. Pembuatan Krim

Fase minyak berupa cera alba dan parafin cair dipanaskan pada suhu sekitar 70 °C di atas penangas air. Natrium tetraborat dilarutkan dalam aquadest panas pada suhu sekitar 72 °C sebagai fase air. Kemudian kafein dimasukkan dalam propilen glikol dan diaduk sampai homogen, selanjutnya dicampurkan ke dalam fase air. Kemudian fase air dicampurkan ke dalam fase minyak dalam mortir panas, dan diaduk sampai terbentuk massa krim yang baik dan homogen. Sedangkan untuk formula yang tidak mengandung propilen glikol, kafein dimasukkan ke dalam fase air dan dicampurkan pada fase minyaknya.

c. Pembuatan Gel

Kafein dilarutkan dalam air dan PG, metil paraben dan propil paraben dilarutkan ke dalam campuran tersebut. Setelah semua larut, kemudian dituangkan ke dalam mortir. Carbopol 940 dimasukkan ke dalam mortir, diaduk sampai homogen. TEA dimasukkan ke dalam mortir dan campuran diaduk sampai terbentuk gel yang jernih.

Evaluasi sediaan

Sediaan salep, krim dan gel diuji organoleptis dan ditentukan pHnya.

Uji Penetrasi *In Vitro* Kafein

Tikus yang digunakan adalah tikus galur *Wistar* umur 2 bulan. Tikus dikorbkan menggunakan kloroform. Tikus yang telah mati, diambil kulit punggung untuk dijadikan model membran. Lemak-lemak pada lapisan kulit dihilangkan. Kulit dipotong berbentuk

bulat dengan diameter sesuai dengan diameter sel difusi yaitu 1,5 cm sehingga luas permukaannya 1,54 cm².

Uji *in Vitro* dilakukan dengan alat sel difusi vertikal. Potongan kulit dipasang diantara kompartemen donor dan aseptor, dengan bagian stratum korneum menghadap ke sel donor. Kompartemen aseptor diisi dengan larutan PBS 0,1 M pH 7,4 sebanyak 23,1 ml dan kompartemen donor diisi sebanyak 2 gram sediaan yang akan diuji. Stirer dengan kecepatan 50 rpm dengan suhu dipertahankan pada 37°C. Pengamatan dilakukan selama 8 jam, dengan pengambilan sampel masing-masing 2,0 ml setiap 0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; dan 8 jam. Setiap pengambilan sampel, kekurangan volume aseptor harus diganti sesuai dengan larutan PBS (kompartemen aseptor) yang diambil. Kadar kafein ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer.

Tabel I. Formula sediaan salep, krim dan gel kafein

Bahan	Formula (%)					
	Salep tanpa PG	Salep dengan PG	Krim tanpa PG	Krim dengan PG	Gel tanpa PG	Gel dengan PG
Kafein	7	7	7	7	7	7
Propilen glikol	-	7	-	7	-	7
Adeps lane	65	65	-	-	-	-
Parafin cair	3	3	50	50	-	-
Metil paraben	0,2	0,2	-	-	0,5	0,5
Profil paraben	0,1	0,1	-	-	0,05	0,05
BHT	0,05	0,05	-	-	-	-
Cera alba	-	-	16	16	-	-
Natrium tetraborat	-	-	0,8	-	-	-
Carbopol 940	-	-	-	-	2	2
Trietanolamin	-	-	-	-	0,5	0,5
Aquadest ad	100	100	100	100	100	100

HASIL DAN PEMBAHASAN

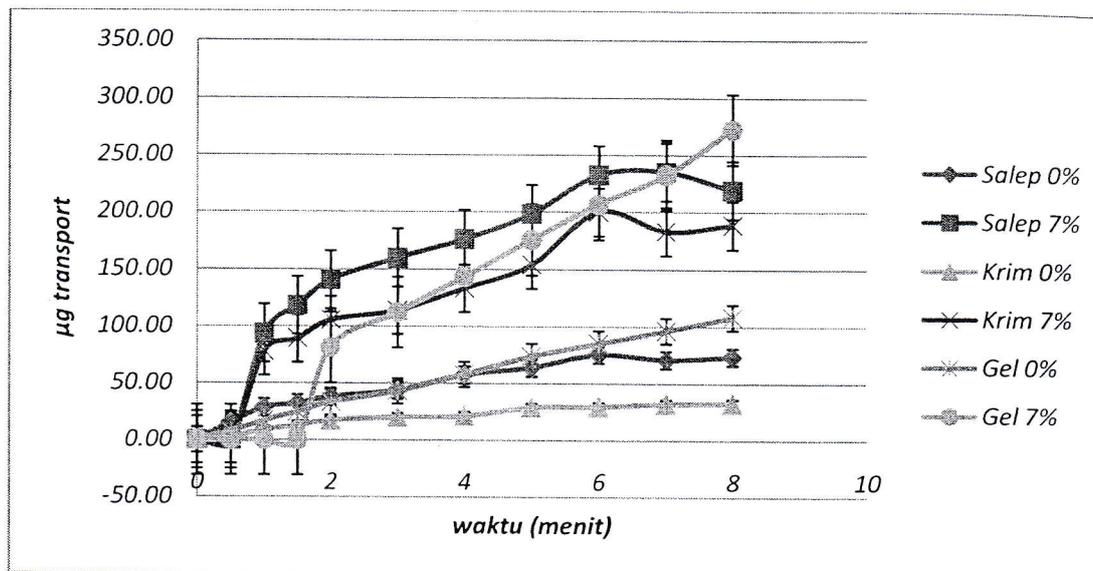
Hasil pengukuran pH menunjukkan bahwa pH dari semua sediaan memenuhi kriteria pH mantel kulit, yaitu berada pada interval pH 4,5 – 6,5. Sehingga baik salep, krim maupun gel aman untuk digunakan karena tidak akan menyebabkan iritasi. Sedangkan hasil pengamatan organoleptis untuk salep : semipadat kental dengan warna putih kekuningan, krim : semipadat dengan warna putih, gel : semipadat bening/jernih.

Penetrasi obat secara *in vitro* secara luas telah diteliti menggunakan alat sel difusi tipe vertikal (Anonim, 2004). Keuntungan menggunakan sel difusi adalah kondisi penelitian dapat terkontrol sehingga diperoleh data yang lebih presisi. Selain itu metode *in vitro* dapat memperkecil kemungkinan terjadinya kesalahan dalam penelitian (Sutriyo, dkk, 2008).

Uji penetrasi *in vitro* menggunakan sel difusi dengan membran dari kulit punggung tikus galur Wistar dengan berat 120-150 g, umur 8 minggu, dengan luas membran 1,54 cm². Alasan penggunaan kulit tikus sebagai membran karena cukup mudah didapat dan dilaporkan bahwa permeabilitas kulit tikus yang telah dicukur bulunya mirip dengan permeabilitas kulit manusia. Kulit manusia mempunyai permeabilitas 92,97 x 10⁻⁵ cm²/jam, sedangkan kulit tikus yang telah dicukur bulunya mempunyai koefisien permeabilitas 103,08 x 10⁻⁵ cm²/jam (Walter, K.A, 2002). Kulit punggung tikus jantan mempunyai harga permeabilitas yang paling dekat dengan kulit manusia dibandingkan dengan bagian kulit yang lain (Petkar *et al*, 2007).

Dari gambar 1 dan tabel I terlihat jumlah kumulatif maupun kecepatan penetrasi kafein dari formula yang mengandung PG lebih besar dibanding formula tanpa PG baik pada sediaan gel, salep maupun krim. Hal tersebut kemungkinan disebabkan oleh efek hidrotopi dari PG melalui mekanisme destabilisasi komponen lipida membran yang dapat mempengaruhi permeabilitas membran stratum korneum (Sasanti, dkk 2007). Mekanisme

lain adalah PG memiliki kemampuan meningkatkan kelarutan obat, sehingga memungkinkan untuk memperoleh konsentrasi yang tinggi dalam kompartemen donor (Patani dan Chien, 1988).



Gambar 1. Jumlah kafein tertransport kumulatif rata-rata (μg) dengan PG ($n=5$) maupun yang tanpa PG pada sediaan salep, krim dan gel .

Hasil uji permeasi menunjukkan jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi dan fluks kafein yang terbesar adalah dari sediaan gel, diikuti salep dan krim. Salah satu faktor yang mempengaruhi permeasi obat melalui membran stratum korneum adalah kondisi startum korneum yang terhidrasi. Efek hidrasi ini akan meningkatkan kadar air. Adanya air akan membuka struktur lapisan stratum korneum yang rapat dan benang keratin dari lapisan stratum akan mengembang sehingga kulit menjadi lebih permeabel. Peningkatan permeabilitas stratum korneum akan meningkatkan permeasi obat melewati kulit (Kielhorn dkk, 2006).

Dalam penelitian ini, basis gel memiliki kandungan air yang paling tinggi dibanding salep ataupun krim. Hal tersebut akan meningkatkan hidrasi dari membran stratum korneum dan meningkatkan permeasi kafein dari gel. Basis salep pada penelitian ini mempunyai jumlah air yang lebih kecil daripada sediaan krim, maka secara teoritis jumlah kumulatif maupun fluks kafein dari sediaan salep akan lebih kecil dari sediaan krim. Tetapi pada penelitian ini diperoleh hasil jumlah kumulatif dan kecepatan penetrasi kafein sediaan salep lebih besar daripada sediaan krim. Hal ini kemungkinan disebabkan sediaan salep mempunyai kemampuan melekat di kulit lebih besar daripada krim, sehingga waktu kontak pada membran stratum korneum juga akan lebih lama. Kemungkinan lain adalah karena basis salep bersifat hidrofob, sedangkan kafein bersifat hidrofil, sehingga kafein lebih mudah dilepaskan dari basis salep. Afinitas kafein terhadap basis salep lebih kecil dibandingkan pada basis gel maupun krim (Djajadisastra, dkk, 2008).

Tabel I. Nilai fluks transpor kafein dengan PG ($n=5$) maupun yang tanpa PG pada sediaan salep, krim dan gel .

Formula	Fluks ($\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{jam}$) \pm SD
Salep tanpa PG	5,70 \pm 1,68
Salep dengan PG	14,52 \pm 2,54*
Krim tanpa PG	1,77 \pm 0,4
Krim dengan PG	10,58 \pm 2,1*
Gel tanpa PG	8,14 \pm 0,53
Gel dengan PG	20,43 \pm 1,80*

*Berbeda signifikan dengan kontrol

KESIMPULAN

Penambahan PG dapat meningkatkan jumlah kumulatif dan kecepatan permeasi kafein dari sediaan gel, krim maupun salep secara bermakna. Hasil uji permeasi menunjukkan jumlah kumulatif dan fluks kafein yang terbesar adalah dari sediaan gel, diikuti salep dan krim

DAFTAR PUSTAKA

- Agustin, A., 2008, Pengaruh Natrium Askorbat dan Tokoferol Asetat Terhadap Penetrasi Kafein dari Sediaan Krim Anti Selulit secara In Vitro Menggunakan Sel Difusi Franz, *Skripsi*, FMIPA UI, Jakarta.
- Anonim, 2004, *Guidance document for the conduct of skin absorption studies*, OECD, Paris :1-31.
- Baumann, L., 2002, *Cosmetic Dermatology Principles and Prantice*, hal: 3-6, 9, 119, The McGraw Hill Compant, New York.
- Djajadisastra, J., Iskandariyah dan Novitasari, R., 2008, Pengaruh AHA (Asam Laktat) Terhadap Penetrasi Kafein Sebagai Antiselulit Dalam Sediaan Krim, Gel dan Salep Secara In Vitro, *Prosseding Kongres Ilmiah ISFI XVI*, Jakarta.
- Kielhorn, J.S, Kollmu, S.M, Mangeldorf, 2006, Dermal absorption in Enviromental Health Criteria, 235, WHO.
- Mehdiyadheh A, Ghahremani MH, Rouini MR, Toliyat T, 2006, Efect of Pressure Sensetive Adhesive and Chemical Permeation Enhancer on the Permeability of Fentanil Through Excised Rat Skin, *Acta Pharm. 56 (2006)* 219 – 229
- Nugroho AK, Martodihardjo S, Yuwono T, 1999, Pengaruh Propilen Glikol Sebagai Enhancer Terhadap Permeabilitas Teofilin Melalui Membran Lipid Buatan, *Majalah Farmaseutik Volume 3*, (1999), Number: 1.
- Patani, G.A., Chien, Y.W., 1988, Transdermal Drug Delivery Devices: System Design and Composition, in Swarbrick, J., Boylan, J.C., *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, volume 18, hal: 319-329, Marcel Dekker, Inc New York.
- Petkarllite and KC, Kuchekar BS, 2007, In-vitro Percutaneous Absorbstion of Losartan Potassium in Human Skin and Prediction of Human Skin Permeability, *DARU* vol 15, No 2, 2007.
- Rawlings, A.V, 2006, Cellulit and its Treatment, *International Journal of Cosmetic Science*, 28:182
- Rona, C.M., Carera, E dan Beradesca, 2006, Testing anticelulit product, *International Journal of Cosmetic Science*, 28 :169-173.
- Rossi, A.B.R dan vergnaini, A.L, 2000, Cellulite : A review, *Journal of European , Academy of Dermatology & Venerology*, 14:251-262.
- Sasanti, T.D, Sukmadjaya, A., Rivani, I, 2007, Pengaruh Penambahan Peningkat Penetrasi terhadap Difusi Timolol Maleat dari Sediaan Gel HPMC, *Jurnal Farmasi Indonesia*, Vol 3. No. 3, 127-135.
- Shin, S.C., Cho C.W., dan Oh, I.J., 2001, Effect of Non-Ionic Surfactans as Permeation Enhancers Towars Piroxicam from the Poloxamer Gel Through Rat Skins, *International J. of Pharm.*, 222: 199-203.
- Soebagio B, Sriwidodo, dan Narsa A.C., 2009, Pengaruh Propilen Glikol Terhadap Laju Difusi Krim Natrium Diklofenak Dengan Basis Hidrofobik Secara In Vitro, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Padjajaran, Jatinangor
- Sutriyo., Djajadisastra, J., Hadyanti., 2008. Pengaruh Tretonin Terhadap Penetrasi Kafein Sebagai Anti Selulit Menggunakan Sel Difusi Franz, *Prossseding Kongres Ilmiah ISFI XVI*, Yogyakarta.
- Walters., K.A., 2002, Drug Delivery: Topical and Transdermal Routes, in Swarbrick, J., Boylan, J.C., 2002, *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, volume 1, hal: 946, Marcel Dekker, Inc New York