

Preparasi Teofilin dalam Pembawa Vesikular Etosom untuk Penggunaan Transdermal

Nur Illiyin Akib^{1*}, Halimahtussaddiyah Ritonga², Muhammad Mahfuz

¹Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo, Kampus Hijau Bumi Tridharma Anduonohu, Kendari 93232

²Jurusan Kimia FMIPA Universitas Halu Oleo, Kampus Hijau Bumi Tridharma Anduonohu, Kendari 93232

E-mail: nurilliyin@gmail.com

Abstrak

Theophylline is a methyl xanthine of alkaloid derivative compound has been used as a bronchodilator in the treatment of chronic lung disorders, especially asthma. Oral administration of theophylline causes inconvenient for patients including bitter taste, narrow therapeutic range, and indigestion due to increased of gastric acid secretion. Therefore, other administration of theophylline has been developed as transdermal delivery system. This study discussed about preparation of theophylline in ethosome as vesicular carrier. Preparation of ethosome was used hot method (40°C) and cool method (30°C). Characterization of ethosomes includes observation of shape and size of vesicles by microscopic method and the vesicles were fractionated by centrifugation then entrapment efficiency (% EE) were measured by spectrophotometric method. Then optimized theophylline that entrapped in ethosome. Based on the results, ethosomes preparation by hot method were produced Small Unilamellar Vesicle (SUV), the size were 0,0522-0,100 µm, and the highest value of % EE was 98.95%, while ethosomes preparation by cold method were produced Small Unilamellar Vesicle (SUV), the size were 0.0522-0.100 µm, and the highest value of % EE was 99.80%. The optimum concentration of theophylline was entrapped in ethosome was 0.1%. It was concluded that cold method was the appropriate method for preparation of theophylline in ethosome as vesicular carrier.

Keywords: Etosome, theophylline, vesicular, transdermal

1. Pendahuluan

Teofilin merupakan obat yang digunakan pada serangan asma kronis. Teofilin tersedia dalam bentuk sediaan kapsul, tablet, tablet salut selaput lepas lambat (*sustained release*), sirup, dan eliksir. Sebagai turunan xantin teofilin memiliki beberapa efek samping jika tidak mempertimbangkan rute pemberian [1]. Pemberian dengan rute oral sangat rentan menimbulkan gangguan saluran cerna [2], berupa mual, muntah, dan indigesti akibat peningkatan sekresi asam lambung [3]. Lebih lanjut teofilin kemudian diformulasi ke dalam beberapa macam pembawa seperti mikropartikel [3], nanopartikel [4], dan mikroemulsi [5].

Formulasi teofilin lainnya adalah dengan sistem pembawa vesikuler etosom [6]. Etosom merupakan pembawa rute transdermal berupa vesikel halus dan lunak yang tersusun atas fosfolipid, alkohol berkonsentrasi tinggi, dan air. Komposisi yang tepat dapat menghantarkan zat aktif masuk ke dalam lapisan kulit hingga mencapai sirkulasi sistemik [7]. Etosom mampu meningkatkan permeabilitas obat untuk berpenetrasi masuk ke dalam kulit [8]. Kemampuan etosom menghantarkan berbagai bahan aktif merupakan faktor penting dalam formulasi sistem penghantar pada sediaan obat, baik untuk tujuan lokal maupun tujuan sistemik [9].

Preparasi teofilin ke dalam etosom dapat dilakukan dengan mengamati ukuran dan morfologi vesikel serta efisiensi penyerapan. Etosom dipreparasi dengan metode panas, kadar teofilin dalam formula sebesar 0,1% w/w

dengan nilai efisiensi penyerapan sebesar 78,73% terjerap dalam vesikel etosom [10].

Berdasarkan uraian di atas, maka dilakukan preparasi, karakterisasi dan optimasi teofilin dalam pembawa vesikuler etosom, melalui preparasi dengan metode yang berbeda. Metode preparasi merupakan faktor yang mempengaruhi nilai efisiensi penyerapan [9]. Sehingga penelitian mengenai preparasi, karakterisasi dan optimasi teofilin dalam pembawa vesikuler etosom sangat penting dilakukan guna memperoleh metode yang paling tepat dalam pembuatan teofilin-etosom berdasarkan ukuran dan morfologi vesikel serta nilai efisiensi penyerapan yang tinggi. Peningkatan nilai efisiensi penyerapan diharapkan bisa meningkatkan efektivitas terapi teofilin. Kemudian dilakukan optimasi teofilin untuk mengetahui berapa kadar teofilin efisien yang dapat digunakan dalam preparasi pembawa vesikuler etosom-teofilin. Semakin banyak teofilin yang terjerap dalam vesikel etosom maka semakin tinggi bioavailabilitas teofilin dalam sirkulasi sistemik

2. Metode

2.1 Preparasi Suspensi Teofilin-Etosom

Suspensi teofilin-etosom dibuat dalam bobot 20 gram dengan komposisi 2% fosfotidilkolin (Sigma-

Aldrich), 40% etanol dan 0,1% teofilin (Dexa Medica) [10].

Metode panas

Fosfatidilkolin dan air suling (40°C) dicampurkan dalam wadah tertutup menghasilkan fase lipid. Etanol dan propilen glikol dicampur dalam wadah yang berbeda menghasilkan fase etanol, lalu dicampurkan dengan fase lipid (700 rpm, 5 menit) menghasilkan sistem koloidal. Teofilin dilarutkan dalam air hangat, dimasukkan ke dalam sistem koloidal, ditambahkan air suling sedikit demi sedikit, dan diaduk selama 5 menit. Ukuran vesikel diperkecil dengan metode sonikasi.

Metode dingin

Fosfatidilkolin dicampur dengan air suling 30°C di dalam wadah tertutup menghasilkan fase lipid. Teofilin dimasukkan ke dalam fase lipid dan diaduk dengan kecepatan 750 rpm selama 5 menit hingga terbentuk sistem koloidal. Propilen glikol dan etanol dicampurkan dalam wadah terpisah lalu dimasukkan ke dalam sistem koloidal, diaduk selama 5 menit hingga terbentuk suspensi vesikel etosom-teofilin. Ukuran vesikel diperkecil dengan metode sonikasi [9].

2.2 Penentuan Efisiensi Penjerapan Teofilin dalam Vesikel Etosom

Larutan stok teofilin dibuat dengan konsentrasi 100 ppm, diambil 10 ml, diencerkan sampai volume 100 ml, diperoleh larutan teofilin 10 ppm. Larutan teofilin 10 ppm diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 220-400 nm. Suspensi etosom-teofilin disentrifugasi (6000 rpm, 2 jam). Supernatan diambil untuk mengukur kadar teofilin yang tidak terjerap. Sejumlah 1 ml supernatan dicukupkan volumenya dengan air suling hingga 200 ml dan diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum. Persentase teofilin yang terjerap dihitung dengan rumus:

$$E = \frac{(Q - Q_s)}{Q} \times 100\%$$

dimana EE adalah efisiensi penjerapan (*entrapment efficiency*), Q_t adalah jumlah zat aktif yang ditambahkan, dan Q_s adalah jumlah zat aktif yang tidak terjerap.

2.3 Optimasi Kadar Teofilin

Optimasi dilakukan dengan meningkatkan kadar teofilin pada formula dan metode preparasi yang memiliki nilai efisiensi penjerapan yang tinggi. Kadar teofilin yang ditambahkan adalah 0,1%, 0,15%, 0,2%, dan 0,25%.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1 Preparasi Suspensi Teofilin-Etosom

Vesikuler etosom dipreparasi dengan metode panas (40°C) dan dingin (30°C). Metode preparasi merupakan salah satu faktor yang mempengaruhi karakteristik etosom [9]. Formula disusun dengan variasi konsentrasi

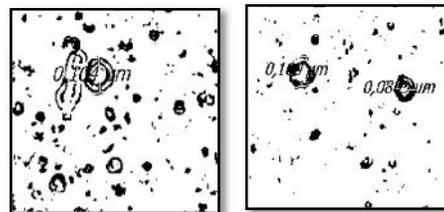
fosfatidilkolin dan etanol serta metode preparasi yang berbeda untuk mengetahui pengaruh variasi metode preparasi terhadap karakteristik vesikel etosom. Metode panas digunakan untuk menjerap obat yang bersifat lipofilik atau amfifilik karena mampu menjerap lebih banyak obat ke dalam kompartemen lipofilik vesikel. Obat masuk ke bagian hidrofobik dari struktur lipid bilayer. Metode dingin digunakan untuk menjerap obat yang bersifat hidrofilik karena mampu menjerap lebih banyak obat ke dalam kompartemen hidrofilik vesikel yaitu fase air pada bagian inti dari vesikel [11].

3.2 Karakterisasi Vesikel Etosom

Bentuk Vesikel

Vesikel teofilin-etosom yang dipreparasi dengan metode panas diamati berbentuk bulat atau mendekati bentuk bulat. Fosfolipid sebagai pembentuk vesikel menjadi lebih stabil saat mendekati bentuk bulat. Fosfolipid akan meleku dengan tujuan memperkecil sudut kontak dengan medium berair, kemudian kedua ujung fosfolipid bertemu. Bentuk bulat vesikel dapat mengurangi interaksi antara medium berair dengan bagian hidrofobik dari vesikel yaitu rantai panjang karbon, hal tersebut akan menyebabkan vesikel menjadi lebih stabil karena energi bebas permukaan menjadi rendah [15].

Adapun bentuk vesikel etosom-teofilin yang dipreparasi dengan metode dingin diharapkan berbentuk lapis tunggal (*unilamellar*) yang dapat menjerap obat lebih banyak dibandingkan bentuk vesikel *multilamellar*. Berdasarkan hasil pengamatan ukuran serta morfologi, vesikel yang dipreparasi dengan metode panas dan metode dingin merupakan bentuk vesikel kecil lapis tunggal atau *Small Unilamellar Vesicle* (SUV).



Gambar 2. Vesikel teofilin-etosom (A) metode panas dan (B) metode dingin

Metode panas menghasilkan vesikel lapis tunggal, dimana hal ini sejalan dengan hasil yang diperoleh dari preparasi metode panas yang telah dilakukan [10]. Demikian pula dengan preparasi metode dingin juga diperoleh vesikel lapis tunggal [9]. SUV merupakan gelembung kecil yang dikelilingi oleh satu lapisan lipid atau unilamellar dengan diameternya 25 hingga 100 nm. Bentuk SUV diperoleh melalui proses sonikasi yang dilakukan di atas suhu transisi fosfolipid yang digunakan. Bentuk SUV digunakan untuk menjerap senyawa obat yang bersifat hidrofilik karena senyawa tersebut akan terkonsentrasi pada bagian inti vesikel yang berisi fase air [9].

Ukuran Vesikel

Ukuran vesikel merupakan karakteristik etosom yang penting dalam penggunaannya sebagai penghantar obat melalui rute transdermal. Vesikel diharapkan berukuran relatif kecil agar mudah berpenetrasi menembus kulit dan masuk ke peredaran darah. Analisis ukuran vesikel dilakukan menggunakan aplikasi Leica LAS EZ V3.0 yang terhubung langsung dengan perangkat mikroskop.

Tabel 1. Ukuran Vesikel Formula pada Perbesaran 1000x

Nilai	Metode panas	Metode dingin
Maksimal (μm)	0,104	0,100
Minimal (μm)	0,0500	0,0522
Rata-rata (μm)	0,08056	0,08226
Simpangan baku	0,019464	0,02138

Hasil yang diperoleh menunjukkan bahwa preparasi dengan metode panas menghasilkan ukuran vesikel 0,0500-0,104 μm , sedangkan metode dingin 0,0522-0,100 μm . Ukuran vesikel etosom yang diperoleh dari kedua metode tidak jauh berbeda. Komponen yang paling mempengaruhi ukuran dari vesikel adalah konsentrasi alkohol [6,10]. Semakin tinggi konsentrasi alkohol maka membran vesikel semakin tipis. Vesikel yang tebal akan meningkatkan ukuran vesikel akibat penambahan luas lapisan membran vesikel [14].

Pengukuran Efisiensi Penjerapan

Sebelum pengukuran serapan sampel, dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum teofilin karena panjang gelombang suatu senyawa dapat berbeda bila diukur pada kondisi dan alat yang berbeda [12]. Penentuan panjang gelombang maksimum menggunakan alat Spektrofotometer UV-Vis *Double Beam* (240-400 nm). Spektrum teofilin menunjukkan puncak tertinggi pada panjang gelombang 272 nm.

Analisis pada panjang gelombang maksimum digunakan untuk analisis kuantitatif. Serapan teofilin akan berbanding lurus dengan konsentrasi teofilin. Analisis kuantitatif dilakukan pada panjang gelombang maksimum untuk menghindari interferensi senyawa lain yang dapat menyebabkan pengukuran menjadi kurang tepat.

Larutan standar teofilin dengan berbagai konsentrasi dipersiapkan dan diukur serapannya pada panjang gelombang 272 nm. Kurva regresi linier dibuat berdasarkan konsentrasi teofilin versus absorbansi. Persamaan regresi linier yang dihasilkan adalah $y = 0,0658x + 0,388$ dengan nilai $R^2 = 0,998$ sehingga ada hubungan signifikan antara konsentrasi dan absorbansi. Kemampuan vesikel etosom untuk menjerap teofilin dapat diketahui dengan menggunakan metode sentrifugasi untuk memisahkan vesikel etosom yang mengandung obat dengan obat yang tidak terjerap atau obat bebas [13]. Penjerapan obat dalam vesikel etosom dipengaruhi oleh metode preparasi [9] Efisiensi penjerapan yang maksimum diperoleh pada formula preparasi dengan metode dingin yaitu 99,80%, sementara pada metode panas diperoleh efisiensi penjerapannya 98,95%. Maka dapat disimpulkan bahwa

preparasi teofilin dalam pembawa vesikel etosom lebih tepat dilakukan menggunakan metode dingin.

Menurut Farmakope Indonesia, teofilin merupakan senyawa hidrofilik yang mudah larut dalam air (air panas). Struktur teofilin mengandung dua gugus karbonil dan gugus NH yang akan berinteraksi dengan struktur H_2O . Metode dingin sering digunakan untuk menjerap obat yang bersifat hidrofilik karena mampu menjerap lebih banyak obat ke dalam kompartemen hidrofilik vesikel yaitu fase air yang terdapat pada bagian inti dari vesikel. Sedangkan metode panas sering digunakan untuk menjerap obat yang bersifat lipofilik atau amfifilik karena mampu menjerap lebih banyak obat ke dalam kompartemen lipofilik vesikel. Obat akan masuk ke dalam bagian hidrofobik dari struktur lipid bilayer [11].

Preparasi dengan metode dingin lebih banyak menjerap obat yang bersifat hidrofilik karena pada awal pencampuran, suspensi fosfolipid langsung ditambahkan larutan obat. Larutan obat hidrofilik akan berinteraksi dengan lapisan luar vesikel yang polar. Agar larutan obat dapat masuk ke dalam kompartemen hidrofilik di tengah vesikel, suspensi ditambahkan larutan alkohol. Bagian struktur vesikel yang non polar akan merenggang dan larutan obat dapat masuk dalam kompartemen vesikel pada bagian inti vesikel yang polar.

Preparasi dengan metode panas lebih banyak menjerap obat yang bersifat lipofilik, karena pada awal pencampuran, suspensi fosfolipid dicampur dengan larutan alkohol, sehingga struktur vesikel yang rapat kemudian menjadi renggang. Pemanasan dengan suhu 40°C juga bertujuan merenggangkan struktur vesikel yang bersifat polar. Saat struktur vesikel telah renggang, kemudian ditambahkan larutan obat yang lipofilik. Larutan obat lipofilik akan masuk dalam kompartemen lipofil vesikel yang diperantarai oleh alkohol.

Tipe vesikel yang dihasilkan pada metode panas akan berbeda. Karakteristik vesikel yang dibentuk pada metode panas memiliki kecenderungan mudah pecah saat proses sentrifugasi. Selain itu vesikel membentuk banyak lapisan karena larutan obat yang bersifat lipofilik tidak masuk pada bagian inti vesikel yang bersifat polar, melainkan pada bagian kompartemen lipofil vesikel.

Jika obat yang bersifat hidrofilik dipreparasi dengan metode panas, maka akan ada kemungkinan bahan obat tersebut dapat keluar kembali dari vesikel akibat perenggangan vesikel. Meskipun demikian tetap akan ada obat yang terjerap tapi tidak seefisien jika menggunakan metode dingin, sesuai dengan hasil yang telah diperoleh. Tipe vesikel yang diperoleh dengan metode panas tidak membentuk *multi lamellar* karena obat tersebut bersifat hidrofilik maka terjerap pada bagian inti vesikel saja.

Hasil penelitian yang diperoleh yaitu formula yang dibuat dengan metode dingin memiliki nilai efisiensi sebesar 99,80%. Terbukti lebih baik jika dibandingkan dengan preparasi dengan metode panas yaitu sebesar 98,95%. Setelah diperoleh metode yang tepat untuk preparasi teofilin dalam vesikel etosom yaitu metode dingin, kemudian dilakukan variasi penggunaan kadar teofilin dalam vesikel etosom. Hal ini bertujuan untuk

mengetahui berapa kadar teofilin yang efisien digunakan dalam formulasi etosom-teofilin dalam vesikel etosom.

Tabel 2. Variasi kadar teofilin dalam vesikel

Teofilin (% w/w)	Konsentrasi (ppm)	CxFP (Qs)	Qt-Qs (mg)	% EE
0,1	0,167	0,0334	19,96	99,80
0,15	2,568	0,5136	29,48	98,28
0,2	4,468	0,8936	39,10	97,76
0,25	6,322	1,2644	48,73	97,47

Keterangan:

Qt = kadar teofilin awal

Qs = kadar teofilin supernatan

C = kadar teofilin

FP = faktor pengenceran

Dari data di atas, dapat disimpulkan bahwa penggunaan kadar teofilin dalam vesikel etosom yang efisien adalah pada kadar 0,1%. Peningkatan kadar teofilin dalam vesikel etosom diikuti dengan tinggi kadar teofilin yang digunakan dalam preparasi, sehingga walaupun pada kadar 0,25 % yang terjepit dalam etosom adalah sebesar 48,73 mg, namun penggunaan dosisnya terlalu besar yaitu 50 mg, sehingga dapat disimpulkan bahwa penggunaan teofilin dengan kadar teofilin di atas 0,1% terbukti tidak efisien berdasarkan nilai efisiensi jerapan yang diperoleh, maka penggunaan kadar teofilin 0,1% dalam preparasi etosom dengan metode dingin merupakan langkah yang tepat berdasarkan analisis karakteristik vesikel etosom.

4. Kesimpulan

1. Preparasi dengan metode panas menghasilkan jenis vesikel kecil lapis tunggal atau Small Unilamellar Vesicle (SUV) berukuran 0,0500-0,104 μm dan metode dingin menghasilkan jenis vesikel SUV berukuran 0,0522-0,100 μm .
2. Nilai efisiensi penyerapan teofilin dalam vesikel etosom yang dipreparasi dengan metode panas adalah 98,95 % dan pada metode dingin 99,80%.
3. Metode dingin merupakan metode preparasi yang tepat digunakan dalam pembuatan sistem vesikel etosom teofilin berdasarkan karakteristiknya
4. Konsentrasi optimum teofilin dalam pembawa vesikuler etosom adalah 0,1%.

Ucapan Terima Kasih

Terima kasih disampaikan kepada Kementerian Riset, Teknologi, dan Pendidikan Tinggi atas bantuan dana penelitian melalui Hibah Bersaing tahun 2015.

Daftar Pustaka

1. Sweetman SC. *Martindale, The Complete Drug reference*, 36th Ed, London: Pharmaceutical Press, 2009.
2. Gunawan SG. *Farmakologi dan Terapi*, Edisi 5, Jakarta: Balai Penerbit FKUI, 2005.
3. Rijal MAS, Mikail A, Sari R. Pengaruh pH Larutan Tripolifosfat Terhadap Karakteristik Fisik Serta Profil Pelepasan Mikropartikel Teofilin-Chitosan, *Majalah Farmasi Airlangga*, 2006, **8(2)**.
4. Jevelhari M, Jaleh B, Hadi V, Nasrin H. Preparation and Evaluation of Poly (-caprolactone) Nanoparticles-in-Microparticles by W/O/W Emulsion Method, *Iranian J. of Basic Medical Sciences*, 2010, **13(3)**.
5. Zhao X, Liu JP, Zhang X, Li Y. Enhancement of transdermal delivery of theophylline using microemulsion vehicle, *International Journal Pharmacy*, 2006, **1(2)**.
6. Akib NI, Muhammad DE, Ritonga H. Preparasi Etosom Teofilin dengan Berbagai Variasi Konsentrasi Fosfatidilkolin dan Etanol, *Prosiding Seminar Nasional Peluang dan Tantangan Pengembangan Produk Herbal*, Fakultas Farmasi Universitas Halu Oleo, Kendari, 2014.
7. Rakesh R, Anoop KR. Ethosomes For Transdermal And Topical Drug Delivery, *Int. J. of Pharm. and Pharm. Sci.*, 2012, **4(3)**.
8. Shingade G, Swapnil J, Kulkarni S, Rahul H, Nilesh P, Pramod S. Review: Ethosomes As Novel Carrier, *Int. J. of Univ. Pharm. and Life Sci.*, 2012, **2(3)**.
9. Akib NI, Latifah R, Manggau MA. Uji Permeasi In Vitro Gel Etosom Vitamin C, *Majalah Farmasi dan Farmakologi*, 2012, **16(1)**.
10. Akib NI, Prawestu N, Ritonga H, Suryani. Preparasi Fenilbutazon dalam Pembawa Vesikuler Etosom dengan Berbagai Variasi Konsentrasi Fosfatidilkolin dan Etanol, *Medula*, 2014, **2(1)**.
11. Ashis R. Ethosomes: Novel Approach in Transdermal Drug Delivery System, *Res. J. of Pharm. Dos. Form and Tech.*, 2010, **02(01)**.
12. Sirait RS. Penerapan Metode Spektrofotometri Ultraviolet pada Penetapan Kadar Nifedipin dalam Sediaan Tablet, *Skripsi*, Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, 2009.
13. Gupta A. Acyclovir Ethosome: Design, Characterization, and Release Study, *Dissertation*, Rajiv Gandhi University of Health Sciences Mangalore, 2005.
14. Rasheed SH, Tirumoorthy N, Kundlik G. Enhanced Transdermal Delivery of Ketoconazole Via Ethosomes Formulation and Evaluation, *World J. of Pharm. and Pharma. Sci.*, 2007, **1(1)**.
15. Sharma N, Geta A, Rana AC, Zulfikar AB, Dinesh K. A Review: Transdermal Drug Delivery System: A Tool for Novel Drug Delivery System, *Int. J. of Drug Dev. Res.*, 2011, **3(3)**