

# Kapasitas jerap niosom terhadap ketoprofen dan prediksi penggunaan transdermal

## Niosomes entrapment capacity of ketoprofen and prediction transdermal administration

Latifah Rahman<sup>1</sup>, Isriany Ismail<sup>2\*</sup> dan Elly Wahyudin<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin; Jl. Perintis Kemerdekaan Km 10, Makassar 90245

<sup>2</sup> Program Studi Farmasi FIK UIN Alauddin Makassar; Jl. St.Alauddin No.36, Samata Gowa Sul-Sel.

### Abstrak

Niosom adalah sistem vesikel yang dapat digunakan sebagai pembawa obat lipofilik, hidrofilik dan amfifilik. Ketoprofen adalah salah satu golongan AINS yang sangat sukar larut dalam air dan dapat menyebabkan iritasi lambung pada penggunaan oral. Sistem penghantaran obat secara transdermal sangat penting dikembangkan untuk ketoprofen. Penelitian ini bertujuan untuk memformulasi niosom yang dapat menyerap ketoprofen secara optimal dan dapat menghantarkan ketoprofen melalui rute pemberian transdermal. Penjerapan ketoprofen ke dalam niosom dilakukan menggunakan metode hidrasi lapis tipis. Campuran lipid terdiri dari kolesterol dan sorbitan monoester (Span 20, span 60, dan Span 80). Kemampuan niosom menghantarkan ketoprofen melintasi kulit dilakukan dengan mengukur jumlah ketoprofen dalam darah kelinci. Campuran lipid untuk optimasi penjerapan terhadap ketoprofen dipilih berdasarkan jenis sorbitan monoester yang paling banyak menyerap obat. Optimasi penjerapan ketoprofen dilakukan terhadap campuran lipid dengan menaikkan konsentrasi molarnya dengan perbandingan yang tetap 1:1. Penentuan kadar ketoprofen yang mencapai sirkulasi sistemik dilakukan terhadap kelinci jantan dengan mengaplikasikan sediaan gel niosom ketoprofen pada kulit punggung kelinci. Hasil penelitian menunjukkan bahwa niosom dengan penjerapan terbesar terbentuk dari campuran lipid kolesterol dan span 60 dengan penjerapan sebesar 66,16%. Niosom yang terbentuk berukuran 1-6 µm. Niosom mampu menghantarkan ketoprofen mencapai sirkulasi sistemik melalui rute transdermal dengan kadar puncak tercapai pada jam ke-1,5.

**Kata kunci:** niosom, ketoprofen, transdermal

### Abstract

Niosomes are vesicles system that have applications in the delivery of lipophilic, hydrophilic and amphiphilic drugs. Ketoprofen, is very insoluble in water and cause gastric irritation when taken orally. It is very important to develop a transdermal delivery system for ketoprofen. This research was aimed to design niosomes which can deliver ketoprofen via transdermal route. Experiments were designed to incorporate ketoprofen into niosomes with lipid film hydration method. Lipid mixture consist of cholesterol and sorbitan ester (span 20, 60, 80). Niosomes which can deliver ketoprofen through the skin barrier determined by calculating amount of ketoprofen in the blood of rabbit. The type of sorbitan ester was chosen based on the highest drugs entrapment and ketoprofen as drugs model. Preparation of niosomes was optimized for the highest percent drug entrapment by increasing molar concentration of lipid mixture with the stable comparison of 1:1. This research result are niosomes with lipid mixture span 60 and cholesterol have the highest drug entrapment efficiency of niosomes 66.16% with range size 1-6 µm. Niosomes can deliver

ketoprofen to the systemic circulation via transdermal route with plasma level concentration achieved in 1.5 hour.

**Key words:** niosomes, ketoprofen, transdermal

## Pendahuluan

Upaya peningkatan efektifitas molekul fungsional yang mengarah kepada perbaikan bioavailabilitas dari bahan aktif, dengan toksisitas sistemik yang seminimal mungkin perlu dilakukan pada beberapa jenis bahan aktif farmakologis. Penggunaan gelembung yang dikenal dengan nama liposom dipertimbangkan sebagai penghantar obat karena tidak toksik, *biodegradable* dan *non-immunogenic*. Gabungan obat dengan liposom merubah farmakokinetiknya dan toksisitas sistemiknya lebih rendah dengan meningkatkan stabilitas obat, efek terapeutik, memperpanjang waktu sirkulasi dan menaikkan *uptake* dari obat-obat yang terjerap ke dalam sisi target; lebih lanjut, obat dicegah dari peruraian lebih awal dan atau diinaktivasi hingga permulaan pada sisi target (Kozubek, *et al.*, 2000, Manusroi *et al.*, 2003). Liposom dilaporkan secara klinik dapat menghantarkan berbagai jenis obat, seperti amphoterasin B (AmBisome®), doxorubicin (Doxil®, Evacet®), dan lain-lain (Blazek *et al.*, 2001).

Niosom adalah sistem vesikel yang mirip dengan liposom, perbedaannya hanya terletak pada lipid penyusunnya, memiliki stabilitas kimia yang lebih baik dibanding liposom dan biaya bahan yang relatif lebih murah untuk menyiapkannya. Niosom dilaporkan dapat meningkatkan stabilitas obat dan dapat meningkatkan penetrasi dari senyawa yang terjerap melintasi kulit (Manosroi, *et al.*, 2003, Gregoriadis, 2007, Arora, 2007).

Ketoprofen merupakan obat golongan AINS turunan asam fenil alkanooat. Pada penggunaan oral, ketoprofen cepat diabsorpsi dengan kadar puncak dicapai pada 0,5-2 jam, waktu paruh ( $T_{1/2}$ ) eliminasinya pendek (1,5-4 jam) (Tatro, 2005, Reynolds, 1993). Bentuk sediaan *sustained release-nya* menyisakan masalah yakni tingkat iritasi saluran cerna yang lebih tinggi karena pelepasan obat yang berlangsung perlahan dan lamanya paparan obat (Patil, *et al.*, 2008).

Berdasarkan hal ini, maka sangat layak dikembangkan suatu formula sediaan keto-

profen dengan suatu penghantar yang dapat digunakan secara transdermal.

## Metodologi

### Alat dan bahan

*Rotary Evaporator* (IKA), *Spektrofotometer UV-VIS* (*Jenway model 6500/6505*), sentrifus, mikroskop optik CETi *compound microscope* (3100,500) Triton II. Spektro densitometri (Camag).

Ketoprofen (PT.Pharos Indonesia), Span 20, 60 dan 80 (Merck), kolesterol (Merck), Kloroform p.a (Merck), Metanol p.a (Merck), Etanol p.a (Merck), Air Suling,  $KH_2PO_4$ , NaOH, Kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*).

### Pembuatan niosom

Niosom disiapkan dengan metode klasik hidrasi lapis tipis (Shahiwala *et al.*, 2002). Ketoprofen, Span dan kolesterol (dalam berbagai perbandingan sesuai Tabel I) dilarutkan dalam kloroform dalam labu alas bulat 100 mL. Larutan dicampur dan diuapkan dengan RE pada 20 mmHg,  $60 \pm 2$  °C, 100 rpm sampai lembut dan terbentuk lapisan tipis pada dinding gelas. Selanjutnya dihidrasi dengan 2 mL Buffer Fosfat pH 7,4 selama 45 menit pada suhu 25 °C, dengan menggunakan *shaker*. Niosom suspensi dihidrasi kembali pada suhu 2-8 °C selama 24 jam. Suspensi dipisahkan dengan disentrifus pada 2750 rpm selama 30 menit. Supernatannya diambil dan diukur kadar obat yang tidak terjerap.

Ketoprofen yang digunakan tetap untuk tiap formula yaitu, sebanyak 10 mg. Perbandingan surfaktan dan kolesterol dinaikkan hingga *Percent Drugs Entrapment* (PDE) maksimum.

Tabel I. Perbandingan mol Span – Kolesterol

Formula	Span	Span : Kolesterol ( $\mu$ mol)
A	20	75 : 75
B	60	75 : 75
C	80	75 : 75

### Penentuan % obat yang terjerap (PDE)

Supernatan hasil sentrifugasi ditetapkan kadarnya dengan menggunakan spektrofotometer UV panjang gelombang 260 nm untuk menetapkan konsentrasi obat bebas (yang tidak terjerap).

Persentase obat terjerap (PDE) dihitung dengan rumus :

$$\% \text{ terjerap} = \{ (T - C) / T \} \times 100\%$$

T = total jumlah obat yang ditambahkan dalam formula

C = jumlah obat yang terdeteksi pada supernatan (tidak terjerap)

#### **Pengujian karakteristik niosom yang terbentuk**

Pengamatan bentuk dan ukuran niosom dilakukan menggunakan mikroskop optik dengan digital kamera.

#### **Pembuatan sediaan gel niosom ketoprofen**

Niosom yang telah menjerap ketoprofen dicampurkan secara homogen ke dalam basis gel Carbopol 1% sehingga setiap 3 gram gel mengandung 30 mg ketoprofen.

#### **Pengujian kemampuan sediaan mencapai sirkulasi sistemik**

Sediaan gel niosom ketoprofen diaplikasikan pada kulit punggung kelinci jantan (*Oryctolagus cuniculus*) yang telah dicukur dengan dosis 20mg/kgBB. Kelinci yang digunakan adalah kelinci sehat dengan bobot badan 1,5 – 2 kg yang terlebih dahulu telah diadaptasikan pada lingkungan percobaan.

#### **Aplikasi niosom dan pengambilan darah kelinci**

Kelinci terlebih dahulu dicukur pada bagian punggung, kemudian sediaan gel ketoprofen 20 mg/kg BB, dioleskan pada daerah punggung seluas  $\pm 2 \text{ cm}^2$  dan ditutup dengan pelindung. Sampel darah diambil pada beberapa interval waktu tertentu selama 24 jam.

#### **Ekstraksi ketoprofen dari sampel darah**

Sebanyak 1 mL sampel darah diambil dengan menggunakan spoit steril dari vena auricularis kelinci, kemudian dikumpulkan dalam tabung ependorf. Darah disentrifus, kemudian plasmanya dipisahkan. Sejumlah volume tertentu plasma selanjutnya diekstraksi dengan kloroform. Fraksi kloroform dipekatkan dan ditotolkan pada lempeng KLT, lalu dielusi. Kadar ketoprofen diukur dengan menggunakan metode spektro-densitometri dengan mengacu pada penelitian sebelumnya (Sumirtapura, *et al.*, 2002).

#### **Hasil dan Pembahasan**

Hasil penelitian menunjukkan bahwa penyerapan terbaik dari tiga jenis sorbitan yang digunakan dalam pembuatan niosom diperlihatkan oleh span 60 (Tabel II) dengan

penyerapan ketoprofen sebesar 66,16% (formula E).

Meskipun perbandingan (konsentrasi) lipid ditingkatkan, penyerapan hanya terjadi separuh dari obat yang diberikan, demikian pula ketika perbandingan lipid 300 : 300  $\mu\text{mol}$  dipertahankan dan jumlah ketoprofen ditingkatkan hingga 20 mg (formula H), penyerapan hanya terjadi sebesar 55,77%. Hal ini kemungkinan disebabkan sifat molekul ketoprofen, yang meskipun hidrofobik, tetapi bersifat polar karena ketoprofen merupakan turunan asam propionat, sehingga kemungkinan hanya terdapat pada bagian tengah (*core*) dari vesikel dan hanya sedikit yang terdisposisi ke bagian lemak dari lapisan lemak ganda yang terbentuk.

Niosom dibentuk dari surfaktan nonionik dan kolesterol. Pada penelitian ini dipilih surfaktan nonionik dari jenis sorbitan ester, yaitu sorbitan monolaurat (span 20), sorbitan monostearat (span 60) dan sorbitan monooleat (span 80). Jenis ini dipertimbangkan dalam pembuatan niosom ini karena memiliki sifat hidrofobik, sehingga ketoprofen dengan sifat yang sama diharapkan dapat terjerap ke dalam vesikel yang terbentuk. Pada pembuatan niosom ini digunakan kolesterol untuk mencegah kebocoran dari vesikel karena kolesterol mengepak barisan molekul lipid pada lapisan lipid ganda pada vesikel.

Pembuatan niosom ketoprofen pada penelitian ini menggunakan Metode hidrasi lapis tipis. Metode ini adalah metode yang paling sering digunakan karena lebih mudah. Pembentukan vesikel secara spontan terjadi ketika lapis tipis dihidrasi dengan PBS pH 7,4, ditandai dengan terbentuknya suspensi dengan batas yang jelas. Hidrasi ini dilakukan untuk mengembangkan vesikel dan mengoptimalkan penyerapan obat. Hidrasi dilakukan dengan menggunakan fase air yang dapat melarutkan obat. Vesikel yang mengembang terjadi karena masuknya cairan ke dalamnya, sehingga dengan adanya obat terlarut pada fase air, diharapkan obat akan ikut masuk ke dalam vesikel. Penyerapan ketoprofen ke dalam niosom berlangsung mulai saat pembentukan lapis tipis, dimana ketoprofen akan terdisposisi pada bagian polar/non polar molekul surfaktan. Proses hidrasi juga dapat meningkatkan

Tabel II. Jumlah obat terjerap dalam niosom.

Formula	Span	Span : Kolesterol ( $\mu\text{mol}$ ) (1:1)	Ketoprofen (mg)	PDE
A	20	75 : 75	10	0
B	60	75 : 75	10	0
D	20	150 : 150	10	57,1979
E	60	150 : 150	10	66,1562
F	80	150 : 150	10	0
G	60	300 : 300	10	55,6875
H	60	300 : 300	20	61,3203

Tabel III. Kadar Ketoprofen dalam darah kelinci

waktu (jam)	Kadar ( $\mu\text{g/mL}$ )		
	P.I	P.II	Rata-rata
0	0	0	0
0,5	1,25	1,34	1,295
1	0,95	0,89	0,92
1,5	1,39	1,44	1,415
2	1,06	1,28	1,17
3	1,1	1,3	1,2
4	0,91	1,25	1,08
6	0,76	0,8	0,78

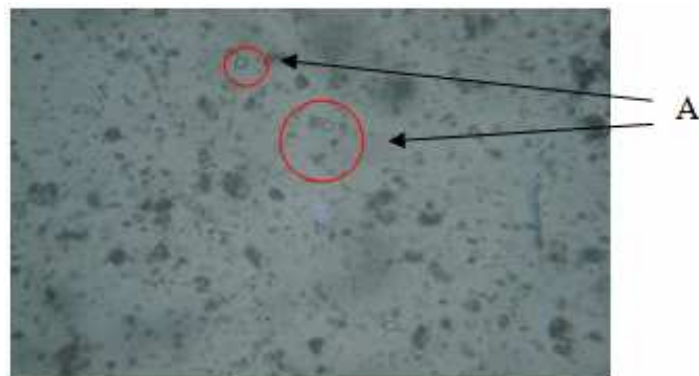
penjerapan ketoprofen pada niosom. Besarnya konsentrasi obat yang terjerap tergantung dari kemampuan obat untuk terdispersi pada bagian polar dan non polar molekul lipid yang membentuk vesikel dan kemampuannya berdifusi ke vesikel saat berlangsungnya hidrasi.

Kemungkinan lain yang dapat mempengaruhi ketidakefektifan penjerapan Ketoprofen ke dalam niosom adalah volume hidrasi. Ketoprofen memiliki koefisien partisi oktana/PBS pH 7,4 = 0 (, hal ini dapat diartikan bahwa ketoprofen terpartisi sama banyak ke fase polar (PBS pH 7,4) dan non polar (oktana), sehingga jika volume hidrasi lebih besar dari yang diperlukan oleh vesikel untuk mengembang, maka akan tertinggal separuh ketoprofen yang terlarut pada larutan PBS pH 7,4 yang digunakan untuk menghidrasi vesikel.

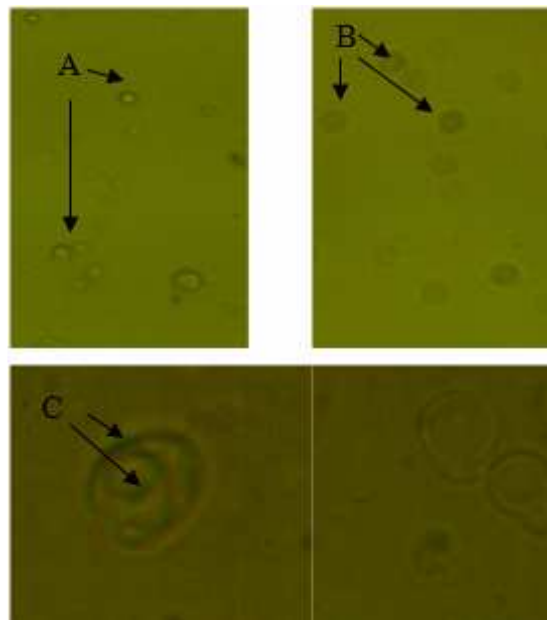
Niosom yang dihasilkan memiliki ukuran berkisar 1 - 6  $\mu\text{m}$  (Gambar 3). Terlihat pada gambar 2 (C), bahwa niosom yang terbentuk

adalah jenis multilamellar vesikel (MLV). Jenis ini kemungkinan terbentuk akibat metode pembuatan niosom yang digunakan, umumnya metode hidrasi lapis tipis akan menghasilkan jenis vesikel multilamellar.

Hasil pengujian kadar ketoprofen dalam darah kelinci memperlihatkan bahwa ketoprofen dalam darah kelinci terdeteksi dalam darah kelinci mulai jam ke- 0,5 hingga jam ke- 6 dengan kadar puncak tercapai pada jam ke- 1,5. Hasil pengujian kadar ketoprofen dalam plasma kelinci ini menunjukkan bahwa niosom mampu membawa obat ketoprofen melintasi lapisan-lapisan kulit menuju sirkulasi sistemik. Hal ini karena niosom memiliki struktur lemak lapis ganda yang sifatnya mirip dengan penyusun membran sel sehingga niosom ini dapat berdisosiasi dengan membran sel. Sifat surfaktan penyusun niosom ini dapat bercampur dalam lingkungan berair ataupun lemak.



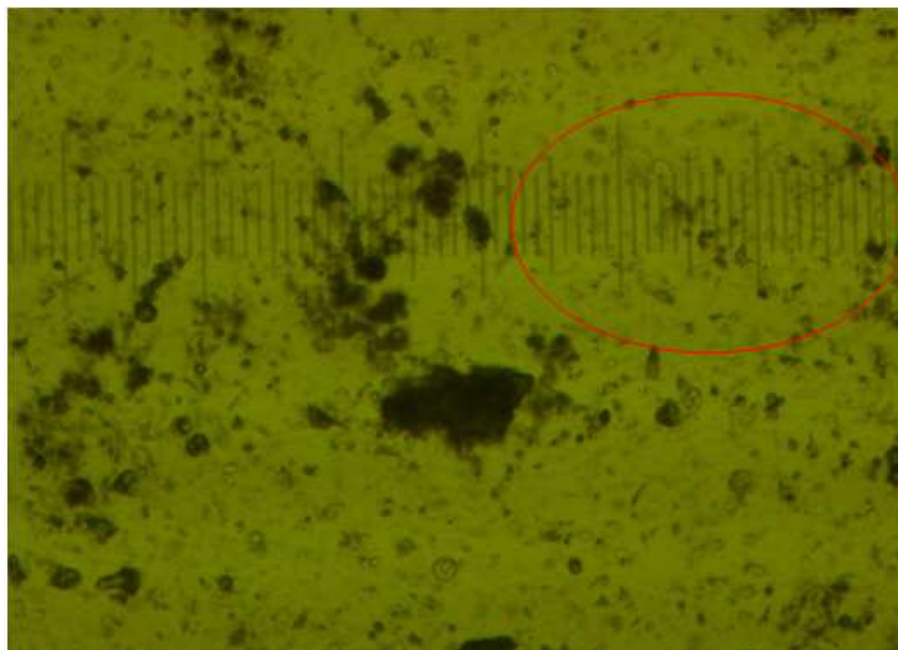
Gambar 1. Optikal micrograf, Niosom ketoprofen P40X .  
Keterangan : A : Niosom



Gambar 2. Optikal micrograf Niosom Ketoprofen. A. P. 100X, B. P. 400X. C. lapisan- lapisan lipid P1000X.

Pencapaian  $C_{p_{max}}$  jauh lebih cepat dibandingkan penggunaan sediaan trasndermal lainnya seperti penggunaan peningkat penetrasi oleo-hidrogel, K-gel maupun K-plaster. Kadar plasma maksimum ketoprofen ( $C_{p_{max}}$ ) pada sediaan dengan peningkat penetrasi oleo-hidrogel baru tercapai pada jam ke-7, K-gel jam ke-13 dan K-plaster jam ke-1

(Rhee, *et al*, 1999). Meskipun demikian, kadar ketoprofen dalam darah kelinci ( $C_p$ ) pada penelitian ini belum dapat dipastikan apakah mencapai KEM pada manusia, mengingat kompartemen pada kelinci sangat berbeda dengan manusia, sehingga perlu percobaan pada beberapa hewan coba serta uji klinik pada manusia.



Gambar 3. Ukuran Niosom (1 skala = 6  $\mu\text{m}$ ).

Melalui penelitian ini telah dapat diprediksi bahwa niosom mampu menghantarkan ketoprofen mencapai sirkulasi sistemik dengan rute pemberian transdermal dan bertahan dalam plasma selama 6 jam.

### Kesimpulan

Niosom dapat dibentuk dari kolesterol dan span 60 dengan kadar ketoprofen yang terjerap sebesar 66.16%. Niosom ketoprofen mampu menghantarkan ketoprofen melintasi

lapisan kulit dan mencapai sirkulasi sistemik dengan melepaskan ketoprofen dalam aliran darah, sehingga dapat dipastikan bahwa niosom ketoprofen dapat diformulasi menjadi sediaan transdermal. Meskipun demikian, perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai laju difusi ketoprofen melintasi kulit serta pengujian farmakokinetiknya pada beberapa hewan coba untuk memastikan dosis dan efektivitas penggunaan transdermalnya.

### Daftar Pustaka

- Arora R. and Jain C.P. 2007 Advances in niosome as a Drug carrier, *Asian Journal of Pharmaceutics*, April-June, 1(1), 29 – 39.
- Blazek-Welsh, A.I and D.G. Rhodes. (2001), Maltodextrin-based Proniosome, *AAP Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 1 – 8.
- Darnpanid 2004, The Effect of Phospholipid as Penetration Enhancer on Skin Permeation of Ketoprofen, *Thesis*, Mahidol University, Thailand.
- Gregoriadis, G., 2007, Liposome Technology; Liposome Preparation and Related Techniques, Third Edition, Vol I, USA: Informa Healthcare USA Inc, pp. 21-32
- Gregoriadis, G., 2007, Liposome Technology; Entrapment of Drug and Others Material into Liposome, Third Edition, Vol II, USA: Informa Healthcare USA Inc.

- Gupta A., Prajapati S.K., Balamurugan M., Singh M., and Bhatia D., 2007, Design and Development of a Proniosomal Transdermal Drug Delivery System for Captopril, *Topical J. of Pharmaceutical Research* 6(2), 687-693.
- Jufri M., 2004, Arah dan Perkembangan Liposom Drugs Delivery System, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, I(2), 59 – 68.
- Kozubek A., Gubernator J., Przeworska E., and Stasiuk M., 2000 Liposomal drug delivery, a novel approach: *PLARomes, Acta Biochimica Polonica*, 47(3), 639-649.
- Manosroi A., Wongtrakul P., Manosroi J., Sakai H., Sugawara F., Yuasa M., and Abe M., 2003, Characterization of vesicles prepared with various non-ionic surfactant mixed with cholesterol, *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* 30, 129-138.
- Patil P., Joshi P., and Paradkar A., 2004, Effect of Formulation Variables on Preparation and Evaluation of Gelled Self-emulsifying Drug Delivery System (SEDDS) of Ketoprofen, *AAPS PharmSciTech*;5 (3), 1-8
- Patel P.A., Chaulang G.M., Akolkotkar A., Mutha S.S., Hardikar S.R. and Bhosale A.V., 2008 Self Emulsifying Drug Delivery System: *A Review, Research J. Pharm. and Tech.* Oct.-Dec. 1(4), 313 - 323
- Rhee G., Ju W.J.S., Hwang, S.J., and Lee Y.W., 1999, Topical Oleo-Hydrogel Preparation of Ketoprofen with Enhanced Skin Permeability, *Drug Dev. and Indust. pharm*, 25(6), 717 - 726.
- Reynolds J.E.P., 1993., Martindale The Extra Pharmacopoeia 28<sup>th</sup> ed., London : Pharmaceutical Press, pp.261
- Shahiwala A., and Misra A., 2002, Studies in topical application of niosomally entrapped Nimesulide, *J Pharm Pharmaceutical Sciences*, 5(3) 220-225.
- Sumirtapura Y.C., Saungnage B., and Rachmat M., 2002, Farmakokinetik dan Ketersediaan Hayati Relatif Sediaan Kapsul, Tablet Salut Enterik dan Suppositoria Ketoprofen, *Jurnal Matematika dan Sains*, 7(1), 15-19.
- Tatro D.S., 2003, A to Z Drug Facts, *Book@Ovid*, Electronic version

---

\*) Koresponden : Isriany Ismail  
Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan  
Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar  
Jl. Sultan Alauddin No 36 Samata - Gowa Sulawesi Selatan  
E-mail : iis.diza@yahoo.co.id