

Formulasi Sediaan Emulgel Untuk Penghantaran Transdermal Ketoprofen

*Sani Ega Priani, Sasanti Tarini Darijanto, Tri Suciati, Maria Immaculata Iwo

*Kelompok Keilmuan Farmasetika, Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung,
Jalan Ganesha 10 Bandung 40132*

Abstrak

Ketoprofen adalah obat golongan anti inflamasi non-steroid (AINS) yang banyak digunakan untuk mengobati nyeri dan inflamasi. Penggunaan oral ketoprofen dapat menimbulkan berbagai efek samping sistemik. Pemakaian transdermal diketahui mampu mencapai konsentrasi efektif pada jaringan target, dengan konsentrasi plasma yang lebih rendah dibanding penggunaan oral, sehingga dapat mengurangi resiko efek samping sistemiknya. Penelitian ini bertujuan untuk membuat sediaan emulgel untuk penghantaran transdermal ketoprofen. Propilenglikol 10% dan menthol 3% digunakan sebagai peningkat penetrasi. Sediaan dievaluasi meliputi pengamatan organoleptik, pH, viskositas, serta pengujian stabilitas fisik menggunakan metode sentrifugasi dan *freeze thaw*. Selanjutnya dilakukan uji difusi *in vitro* dan uji iritasi kulit dan mata pada kelinci. Sediaan emulgel memenuhi kriteria stabilitas fisik berdasarkan uji sentrifugasi dan *freeze thaw*. Nilai pH dan viskositas sediaan relatif stabil selama kurun waktu penyimpanan 120 hari pada suhu kamar. Propilenglikol dan mentol dapat meningkatkan difusi perkutan ketoprofen, yang berbeda signifikan dibandingkan emulgel tanpa peningkat penetrasi ($p < 0,05$). Formula emulgel bersifat sedikit mengiritasi kulit dengan nilai indeks iritasi kutan 0,83-1,17 (nilai maksimal 8), tetapi tidak mengiritasi mata.

Kata kunci: Ketoprofen, transdermal, emulgel, peningkat penetrasi.

Abstract

Ketoprofen as a non-steroidal anti-inflammatory drug (NSAID) used for pain and inflammation treatment. However, there are some serious adverse effects associated with oral use of NSAIDs. Transdermal route is known to reach effective local concentration with low plasma concentration resulting in reduction of systemic adverse effects. The objectives of this study were to formulate emulgel of ketoprofen for transdermal delivery. Ketoprofen emulgel was prepared using 10% of propylene glycol and 3% of menthol as penetrant enhancer. Evaluation of preparation included organoleptic evaluation, pH, viscosity, and physical stability test using centrifugation and freeze thaw method. Skin permeation was evaluated *in vitro* using spangler membrane and irritation effect test on rabbits. Emulgels were stable after centrifugation and freeze thaw test. The viscosity and pH of preparations were relatively stable during storage at room temperature for 120 days. Propylenglycol and menthol increased diffusion rate of ketoprofen, differ significantly from emulgel without enhancer ($p < 0.05$). Emulgel preparation were slightly irritate to the skin with irritation index 0.83-1.17 (maximum value 8) but was not irritate to the eyes.

Keywords: Ketoprofen, transdermal, emulgel, penetrant enhancer.

Pendahuluan

Ketoprofen adalah obat golongan NSAIDs untuk mengobati nyeri dan inflamasi pada kondisi artritis rematoid, osteoarthritis atau penyakit sendi degeneratif lainnya. NSAIDs termasuk kelompok obat yang paling banyak diresepkan terutama dalam bentuk sediaan oral tetapi beresiko menimbulkan berbagai efek samping sistemik. NSAIDs diketahui bertanggungjawab atas 25% dari laporan efek samping obat di dunia. Sebagai alternatif dari penggunaan oral, obat-obat NSAIDs banyak dikembangkan dalam bentuk sediaan transdermal. Pemakaian transdermal NSAIDs diketahui mampu mencapai konsentrasi efektif pada jaringan target, dengan konsentrasi plasma hanya 10% dibandingkan penggunaan oral sehingga bisa mengurangi resiko efek samping sistemiknya (Cannavino dan Abrams 2003; Brewer dan Argoff 2010). Keunggulan lain dari

penggunaan transdermal adalah kemampuan untuk mengontrol kecepatan penghantaran obat, penghantaran obat langsung pada jaringan target dan tingginya penerimaan pasien (Lee *et al.* 2005; Berhate 2010).

Ketoprofen bersifat sukar larut dalam air sehingga dibutuhkan suatu bentuk sediaan yang mampu memfasilitasi pelarutan dan penetrasinya. Emulgel adalah sediaan emulsi m/a atau a/m yang dicampurkan dengan *gelling agent*. Emulgel memiliki stabilitas yang baik, karena stabilitas dari emulsi ditingkatkan dengan penambahan *gelling agent*. Emulgel dapat digunakan sebagai pembawa untuk berbagai zat termasuk zat-zat yang bersifat hidrofob. Untuk senyawa yang bersifat hidrofob pembuatan menjadi sediaan emulgel dianggap lebih mudah dilakukan dibandingkan menjadi sediaan gel karena masalah kelarutannya dalam air. Senyawa hidrofob dalam suatu emulgel dibuat dengan melarutkannya

*Penulis korespondensi, e-mail: egapri@yahoo.com

dalam fasa minyak yang kemudian didispersikan dalam fase air yang bercampur dengan *gelling agent* (Panwar et al. 2011). Untuk dikembangkan menjadi sediaan transdermal diperlukan penambahan suatu zat peningkat penetrasi ke dalam sediaan emulgel. Zat peningkat penetrasi bekerja dengan mempengaruhi struktur dari stratum korneum secara reversibel, sehingga mempermudah penetrasi bahan aktif (Pathan dan Setty 2009). Zat peningkat penetrasi yang digunakan pada penelitian ini adalah propilenglikol dan mentol. Selain sebagai pelarut propilenglikol dapat berfungsi sebagai peningkat penetrasi dengan cara meningkatkan kelarutan zat, memodifikasi struktur dan meningkatkan hidrasi stratum korneum. Mentol adalah peningkat penetrasi golongan terpen yang diketahui aman dan dapat meningkatkan penetrasi senyawa hidrofil dan lipofil dengan beberapa mekanisme kerja (Williams dan Barry 2004).

Sediaan emulgel yang mengandung 2,5% ketoprofen selanjutnya tersebut diuji difusi perkutannya secara *in vitro* menggunakan membran sintetik spangler. Selanjutnya dilakukan uji keamanan dengan uji iritasi pada kulit dan mata pada kelinci.

Percobaan

Bahan

Ketoprofen (PT. Kalbe Farma Tbk), VCO (SITH ITB), propilenglikol (Merck), PVP (BASF), mentol (Merck), HPMC (Metoche F4m), natrium lauril sulfat, setostearil alkohol, setil alkohol, metil paraben, propil paraben, tokoferol, dapar fosfat, larutan spangler, kelinci albino jantan galur *New Zealand*.

Alat

Timbangan analitik (Toledo), ultraturax (Janke & Kunkle, IKA labortechnik), pengaduk elektrik (Janke & Kunkle, IKA labortechnik), viskometer (Brookfield DV I), sentrifuga (Hettich EBA 85), spektrofotometer UV/Vis (Beckman DU 75i), pH meter (Beckman), alat uji difusi tipe vertikal (Sekolah Farmasi ITB), dan alat gelas laboratorium.

Prosedur

Formulasi Basis Emulgel

Optimasi basis emulgel diawali dengan penentuan konsentrasi surfaktan natrium lauril sulfat dan setostearil alkohol minimal untuk membentuk sediaan yang stabil. Dibuat empat konsentrasi surfaktan yakni 2,5; 5; 7,5; dan 10%. Optimasi selanjutnya adalah menentukan *gelling agent*. Dibuat sediaan emulgel dengan masing-masing dua konsentrasi PVP dan HPMC. Stabilitas fisik dari basis akan diuji dengan metode sentrifugasi dan *freeze thaw*. Basis dengan

stabilitas dan karakteristik yang baik dilanjutkan ke tahap berikutnya. Sediaan emulgel ditambahkan zat peningkat penetrasi yaitu mentol (3%) dan propilenglikol (10%).

Pembuatan Emulgel Ketoprofen

Sediaan emulgel dibuat dengan cara memanaskan fase air dan fase minyak di atas penangas air sampai suhu 60-70 °C. Kedua fase dicampur menggunakan ultraturax dengan kecepatan 9600 rpm selama 5 menit. Selanjutnya ditambahkan *gelling agent* yang telah dikembangkan bersama dengan metil paraben, propil paraben, dan tokoferol sambil diaduk menggunakan pengaduk mekanik dengan kecepatan 500 rpm selama 10 menit. HPMC dikembangkan pada konsentrasi 2,5% dengan menggunakan air pada suhu sekitar 80°C. PVP dikembangkan pada konsentrasi 40% dengan menggunakan air pada suhu yang sama.

Evaluasi Sediaan

Organoleptis: Dilakukan pengamatan warna, bau, pertumbuhan jamur

pH dan viskositas: Pengukuran dilakukan dengan alat pH meter dan Viskosimeter Brookfield DV I pada hari ke-1, 7, 14, 21, 30, 60, 90.

Uji Sentrifugasi: Sediaan disentrifugasi dengan kecepatan 3750 rpm selama lima kali 60 menit. Pengamatan pemisahan fase dilakukan pada setiap interval waktu sampai terjadi pemisahan.

Uji *Freeze Thaw*: Metode *freeze thaw* dilakukan dengan menyimpan sediaan pada suhu 4 °C selama 48 jam kemudian dipindahkan ke suhu 40 °C selama 48 jam (1 siklus). Setelah itu dilanjutkan sampai lima siklus. Setiap satu siklus selesai, dilihat ada tidaknya pemisahan fase pada sediaan.

Pembuatan Kurva Kalibrasi

Kurva kalibrasi ketoprofen dibuat dalam dapar fosfat pH 7,4. Dibuat larutan dengan berbagai tingkat pengenceran pada rentang 2-14 ppm. Dilakukan pengukuran absorbansi pada panjang gelombang 261 nm. Kemudian diplot garis hubungan konsentrasi dan absorbansi hingga diperoleh persamaan regresinya.

Penetapan Kadar Sediaan

Satu gram sediaan ditambahkan 5 mL etanol. Campuran diaduk dengan vortex selama 5 menit. Selanjutnya sediaan sentrifugasi selama 30 menit sampai terjadi pemisahan fasa. Sebanyak 1 mL fasa air-etanol (bagian atas) diambil dan diencerkan dengan dapar fosfat pH 7,4 (1000 kali). Lakukan pengukuran kadar dengan spektrofotometri UV/Vis. Basis sediaan diperlakukan sama dan digunakan sebagai blanko pada penutupan kadar.

Uji Difusi *In Vitro*

Sebanyak satu gram sediaan disimpan pada kompartemen donor sel difusi kemudian di atasnya ditutupi dengan membran sintetik spangler. Sejumlah 200 mL dapar fosfat pH 7,4 disiapkan sebagai cairan penerima. Sel difusi direndam dalam bak air dengan suhu 37°C bersama dengan penampung cairan penerima yang dihubungkan dengan selang dan pompa peristaltik. Dilakukan pengambilan sampel dari cairan penerima sebanyak 5 mL pada waktu 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 150, dan 180 menit. Setiap pengambilan sampel dilakukan penggantian dengan 5 mL larutan dapar fosfat. Kadar zat dalam cairan penerima ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer ultraviolet pada panjang gelombang maksimum 261 nm. Basis diperlakukan sama, untuk nantinya digunakan sebagai blanko untuk pengukuran kadar hasil uji difusi.

Uji Iritasi Kulit

Uji iritasi kulit dilakukan pada punggung kelinci yang sebelumnya telah dibersihkan dari bulu dengan menggunakan alat pencukur listrik. Kelinci dibiarkan selama 24 jam sebelum perlakuan. Kelinci yang digunakan adalah kelinci normal dan bebas luka. Sediaan emulgel ditimbang masing-masing 0,5 g dan dioleskan pada bagian punggung yang telah ditetapkan, ditutup dengan kasa hidrofil, plastik selofan, kapas, dan kemudian direkatkan dengan plester hipoalergenik. Punggung kelinci dibalut dengan perban dan dibiarkan minimal 4 jam. Eritema dan udem diamati pada jam ke 24, 48, dan 72 jam setelah perlakuan. Iritasi ditentukan dengan menggunakan tiga ekor kelinci dan nilai skor iritasi ketiga kelinci dihitung berdasarkan pedoman skor iritasi. Selanjutnya berdasarkan skor eritema dan udem masing-masing kelinci dihitung indeks Iritasi Kutan Primer.

Uji Iritasi Mata

Uji iritasi dilakukan pada mata kelinci. Sebelum perlakuan dilakukan pengamatan terhadap kondisi kesehatan dan mata kelinci minimal 24 jam. Kelinci dengan kondisi mata yang mengalami gangguan atau kelainan tidak diikutsertakan dalam pengujian. Sediaan diaplikasikan pada bagian konjungtiva salah satu mata kelinci sebanyak 0,1 g. Mata sebelahnya dibiarkan tanpa perlakuan sebagai kontrol. Dilakukan pengamatan pada jam ke 24, 48, dan 72 jam setelah perlakuan dan ditentukan skornya.

Hasil dan Pembahasan

Emulgel adalah sediaan setengah padat, berupa emulsi dimana viskositas ditingkatkan dengan penambahan *gelling agent*. Emulgel dapat digunakan untuk formulasi zat aktif yang sukar larut dalam air. Zat

yang tidak larut air akan berada pada fasa minyak yang terdispersi dalam fasa air yang mengandung *gelling agent*. Stabilitas sistem emulsi dapat meningkat disebabkan karena meningkatnya viskositas dan terbentuknya matriks gel pada air sebagai fasa luar (Panwar *et al.* 2011).

Fasa dalam yang digunakan adalah VCO, minyak yang diperoleh dari buah kelapa segar dengan proses ekstraksi fisika tanpa melibatkan proses kimia. VCO banyak digunakan sebagai pembawa dalam sediaan-sediaan topikal. Hal tersebut didasarkan pada kemampuan VCO sebagai pelembab dan pelembut kulit yang salah satunya disebabkan karena kandungan asam lemak yang dimilikinya. Kandungan asam-asam lemak dalam VCO juga membuatnya dapat berfungsi sebagai peningkat penetrasi.

Surfaktan yang digunakan adalah kombinasi natrium lauril sulfat dan setostearil alkohol dengan perbandingan 1:9. Diketahui bahwa campuran natrium lauril sulfat dan setostearil alkohol dalam air pada perbandingan tersebut dapat membentuk suatu *anionic emulsifying wax* yang dapat digunakan sebagai emulgator dalam membuat emulsi atau krim minyak dalam air (Rowe *et al.* 2007). Natrium lauril sulfat yang merupakan kelompok surfaktan anionik. Surfaktan anionik yang kontak dengan kulit dapat berinteraksi dengan komponen protein dan lipid kulit yang dapat menimbulkan resiko iritasi. Untuk mengurangi resiko iritasi, pada penelitian ini dilakukan optimasi untuk menentukan konsentrasi surfaktan terendah yang dapat memberikan stabilitas emulgel dengan jumlah fasa minyak 20%. Hasilnya menunjukkan bahwa konsentrasi surfaktan 5% adalah konsentrasi terendah yang dapat memberikan stabilitas emulsi.

Optimasi selanjutnya adalah menentukan jenis *gelling agent* yang akan digunakan pada sediaan emulgel. Digunakan HPMC dan PVP K30 sebagai *gelling agent*. PVP K30 dapat digunakan sebagai *gelling agent* dengan penampilan dan ketersebaran yang baik pada konsentrasi 30-40% (Barakat 2010). HPMC adalah *gelling agent* turunan selulosa yang memiliki tingkat kejernihan yang lebih baik dari metil selulosa. Gel HPMC stabil pada rentang pH yang luas yakni 3-11. (Rowe *et al.* 2007). HPMC yang digunakan pada penelitian adalah methocel F4M dengan nilai viskositas 5476 cps pada konsentrasi 2% .

Dari hasil pada Tabel 1 terlihat bahwa seluruh basis memperlihatkan kestabilan fisik yang baik. Nilai pH sediaan memperlihatkan bahwa basis emulgel dengan PVP memiliki nilai pH yang relative asam. Hal ini disebabkan karena larutan PVP 40% yang merupakan larutan stok pada pembuatan emulgel ini memiliki pH 3,5 sehingga mempengaruhi pH akhir emulgel.

Sehingga dipilih formula E4 untuk menjadi formula dasar emulgel ketoprofen dengan *gelling agent* HPMC pada konsentrasi 0,5%.

Tabel 1. Optimasi Gelling Agent Emulgel

Bahan (%)	E1	E2	E3	E4
VCO	20	20	20	20
Natrium lauril sulfat	0,5	0,5	0,5	0,5
Setostearyl alkohol	4,5	4,5	4,5	4,5
PVP K 30	4	8	-	-
HPMC	-	-	0,25	0,5
Aquadest ad	100	100	100	100
Sentrifugasi	TM	TM	TM	TM
Freeze Thaw	TM	TM	TM	TM
pH	4,11	3,9	6,15	6,17

Keterangan. TM: Tidak Memisah

Basis yang telah dipilih digabungkan dengan zat aktif dan bahan pembantu lainnya. Pada formulasi emulgel, ditambahkan zat peningkat penetrasi untuk meningkatkan difusi perkutan dari ketoprofen dalam bentuk sediaan emulgel. Peningkat penetrasi yang digunakan adalah propilenglikol dan mentol. Selain sebagai pelarut pada berbagai bentuk sediaan, propilenglikol juga banyak digunakan sebagai peningkat penetrasi baik tunggal ataupun kombinasi. Propilenglikol bekerja dengan mempengaruhi komponen lipid ekstraselular pada stratum korneum sehingga mendorong proses difusi. Selain itu propilenglikol juga dapat berpartisipasi ke dalam jaringan sehingga memfasilitasi uptake obat ke kulit (Williams dan Barry 2004). Mentol adalah salah satu peningkat penetrasi obat golongan terpen. Terpen adalah senyawa alam bentuk minyak yang mudah menguap dengan level toksisitas yang relatif rendah. FDA menggolongkannya sebagai GRAS (*Generally Recognized As Safe*). Golongan terpen pada kadar 1-5% diketahui tidak mengiritasi. Golongan ini diketahui dapat meningkatkan penetrasi obat baik yang bersifat hidrofil ataupun lipofil. Mekanisme kerja terpen adalah dengan meningkatkan kelarutan obat dalam lemak, mengubah struktur lipid dan protein dan mengekstraksi mikrokonstituen kulit (Okry 2007).

Selanjutnya dilakukan pembuatan sediaan emulgel ketoprofen dengan menggunakan formula basis E4 dengan peningkat penetrasi propilenglikol 10% dan mentol 3%. Seluruh sediaan emulgel memiliki nilai pH 4,3 - 4,4. Nilai pH sediaan lebih rendah dibanding dengan pH basis. Hal ini disebabkan karena ketoprofen merupakan senyawa asam lemah sehingga menurunkan pH sediaan. Nilai pH tersebut cukup asam dan menimbulkan resiko iritasi yang lebih tinggi saat pemakaian. pH kulit berada pada rentang 4,5 - 6. Oleh karena itu, ke dalam sediaan digunakan dapar

fosfat pH 6 untuk meningkatkan dan menstabilkan nilai pH. Hasilnya seluruh sediaan berada pada rentang pH 5,5 - 5,6.

Tabel 2. Formula Emulgel Ketoprofen

Bahan (%)	E4A	E4B	E4C
Ketoprofen	2,5	2,5	2,5
VCO	20	20	20
Natrium lauril sulfat	0,5	0,5	0,5
Setostearyl alkohol	4,5	4,5	4,5
Setil alkohol	3	5	5
Tokoferol	0,01	0,01	0,01
Metil paraben	0,18	0,18	0,18
Propil paraben	0,02	0,02	0,02
HPMC	0,5	0,5	0,5
Propilenglikol	-	10	-
Mentol	-	-	3
Dapar fosfat pH 6 ad	100	100	100

Keterangan.

E4A : tanpa peningkat penetrasi

E4B : peningkat penetrasi propilenglikol 10%

E4C : peningkat penetrasi mentol 3%

Seluruh sediaan diuji stabilitas dan karakteristik fisiknya. Terhadap sediaan dilakukan pengamatan selama 4 bulan pada penyimpanan suhu kamar dalam hal organoleptis, pH, dan viskositas. Hasilnya menunjukkan tidak ada perubahan organoleptis selama periode penyimpanan tersebut.

Tabel 3. Data pH dan Viskositas Emulgel

Sediaan	pH	Viskositas (cps)
E4A	5,51 ± 0,11	29960 ± 370
E4B	5,50 ± 0,07	26560 ± 800
E4C	5,60 ± 0,05	24030 ± 310

Selama 4 bulan penyimpanan pH dan viskositas sediaan relatif stabil. Perbandingan nilai pH dan viskositas pada hari ke-1 dan ke-120 tidak berbeda bermakna berdasarkan uji t-berpasangan.

Untuk mengukur kadar ketoprofen dalam sediaan dan mengukur kadar ketoprofen terdifusi maka dibuat kurva kalibrasi ketoprofen. Pengukuran kadar ketoprofen dilakukan dengan metode spektrofotometri UV/Vis. Pengukuran diawali dengan penentuan panjang gelombang maksimum dari ketoprofen dan hasilnya diperoleh bahwa serapan tertinggi diperoleh pada panjang gelombang 261 nm. Kurva kalibrasi yang diperoleh memiliki nilai r^2 0,999 dengan persamaan $y = 0,066x + 0,028$. Pembuatan kurva kalibrasi dilakukan dengan menggunakan dapar fosfat pH 7,4 yang menjadi medium pada penetapan kadar dan uji difusi sediaan.

Tabel 4. Skor Uji Iritasi Kulit Emulgel

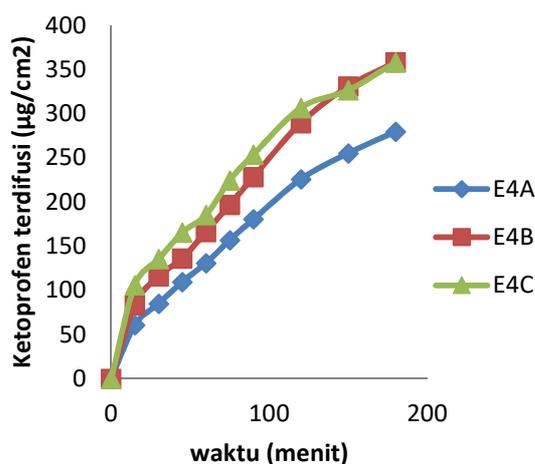
Formula	t (Jam)	Kelinci 1		Kelinci 2		Kelinci 3		Indeks iritasi kutan primer
		U	E	U	E	U	E	
E4A	24	0	1	0	2	0	1	0,83
	48	0	1	0	1	0	1	
	72	0	0	0	1	0	0	
	96	0	0	0	0	0	0	
E4B	24	0	2	0	2	0	1	1,00
	48	0	1	0	1	0	1	
	72	0	1	0	0	0	0	
	96	0	0	0	0	0	0	
E4C	24	0	2	0	2	0	1	1,17
	48	0	1	0	1	0	1	
	72	0	1	0	1	0	0	
	96	0	0	0	0	0	0	

Keterangan:

U: Udem, E: Eritema, 0: tidak ada, 1: tidak tampak jelas, 2: tampak jelas (ringan), 3: sedang sampai kuat, 4: Sangat Kuat

Hasil pengukuran kadar menunjukkan sediaan memiliki kadar emulgel ketoprofen memiliki kadar 98,1 – 102,1 %. Hasil uji difusi secara *in vitro* memperlihatkan adanya peningkatan difusi ketoprofen dengan penambahan peningkat penetrasi mentol dan propilenglikol.

Peningkatan yang terjadi berbeda bermakna secara statistik berdasarkan uji Anova dengan uji lanjut LSD ($p < 0,05$) dibandingkan dengan sediaan tanpa peningkat penetrasi. Dalam tiga jam, ketoprofen dalam sediaan terdifusi sebesar 21,2; 27,3 dan 27,2 % berturut-turut untuk E4A, E4B dan E4C.



Gambar 1. Kurva difusi emulgel ketoprofen.

Untuk menilai keamanan dari sediaan dilakukan uji iritasi pada kulit dan mata secara *in vivo* pada kelinci albino jantan sesuai dengan pedoman Organisation for

Economic Cooperation and Development (OECD 2015). Berdasarkan hasil uji iritasi kulit diketahui bahwa seluruh sediaan bersifat mengiritasi ringan dengan nilai indeks iritasi kutan primer pada rentang 0,01 – 1,99 (Tabel 3). Nilai maksimal untuk uji iritasi ini adalah 8 untuk sediaan yang bersifat sangat mengiritasi.

Uji iritasi selanjutnya adalah uji iritasi pada mata. Uji iritasi pada mata dilakukan untuk mengetahui resiko yang muncul bila sediaan emulgel ketoprofen ini mengalami kontak dengan mata. Hasil uji menunjukkan bahwa seluruh sediaan bersifat tidak mengiritasi mata (indeks iritasi mata 0). Hal tersebut berdasarkan pada pengamatan yang dilakukan pada jam ke 24, 48, dan 72 setelah aplikasi sediaan. Pengamatan dilakukan terhadap mata kelinci yang diberi sediaan uji dibandingkan dengan mata tanpa perlakuan (kontrol). Tidak terjadi perubahan atau gangguan mata kelinci dari pengamatan terhadap kornea, konjungtiva, iris, dan kelopak mata. Pada jam ke-1 setelah aplikasi terlihat sedikit kemerahan pada mata kelinci dan adanya sekresi air mata, tetapi pada pengamatan jam ke-24 kondisi mata sudah kembali normal. Karena perhitungan skor iritasi mata didasarkan pada pengamatan pada jam ke 24 dan 72 maka sediaan disimpulkan bersifat tidak mengiritasi mata.

Kesimpulan

Telah berhasil diformulasi sediaan emulgel tanpa dan dengan penambahan peningkat penetrasi propilenglikol (10%) dan mentol (3%) yang stabil

berdasarkan hasil uji organoleptis, pH, viskositas, sentrifugasi, dan *freeze thaw*. Propilenglikol dan mentol dapat meningkatkan difusi ketoprofen dari sediaan emulgel. Hasil uji iritasi menunjukkan sediaan emulgel ketoprofen bersifat sedikit mengiritasi kulit tetapi tidak mengiritasi mata.

Williams AC, Barry BW, 2004, Penetration Enhancers, *Advanced Drug Delivery Reviews* 56: 603–618.

Daftar Pustaka

Barakat NS, 2010, Optimization of physical characterization, skin permeation of naproxen from glycofurol-based topical gel, *Asian J. Pharm.* 4: 154-162.

Barhate SD, 2010, Development of Meloxicam Sodium Transdermal Gel, *Int. J. Pharm. Res. Dev.* 2: 1-10.

Brewer A, McCarberg RB, CE Argoff, 2010, Update on The Use of Topical NSAIDs for Treatment of Soft Tissue and Musculoskeletal Pain, *The Phisician and Sportmedicines* 38: 132-138.

Cannavino CR, Abrams J, 2003, Efficacy of transdermal ketoprofen for delayed onset muscle soreness, *Clin. J. Sport Med.* 13: 200-208.

Lee J, Lee Y, Kim J, Yoon M, Choi YM, 2005, Formulation oh Microemulsion System For Transdermal Delivery of Aceclofenac, *Arch. Pharm. Res.* 28: 1097-1102.

Okyar A, 2007, Effect of Terpenes as Penetration Enhancers on Percutaneous Penetration of Tiaprofenic Acid Through Pig Skin, *Acta Pharmaceutica Scientia* 50: 247- 256.

Organisation for Economic Cooperation and Development (OECD), 2015, Acute Dermal Irritation/Corrosion, OECD Guideline for Testing of Chemicals, Section 4: 1-8, doi: 10.1787/9789264242678-en.

Panwar AS, Upadhyay N, Bairagi M, Gujar S, Darwhekar GN, Jain DK, 2011, Emulgel: Review, *AJPLS* 1: 333-343.

Pathan IB, Setty CM, 2009, Chemical Penetration Enhancers for Transdermal Drug Delivery Systems, *Trop. J. Pharm. Res.* 8: 173-179.

Rowe RC, Sheskey PJ, Welle PJ, 2007, Handbook of Pharmaceutical Excipient, Pharmaceutical Press and American Pharmaceutical Association, 18, 150, 301, 346, 459, 624, 807.