

Profil Transpor Perkutan Kafein dan Aminofilin Sebagai Anti Selulit Serta Pengaruh Berbagai Bahan Lain Terhadap Penetrasi *In Vitro*

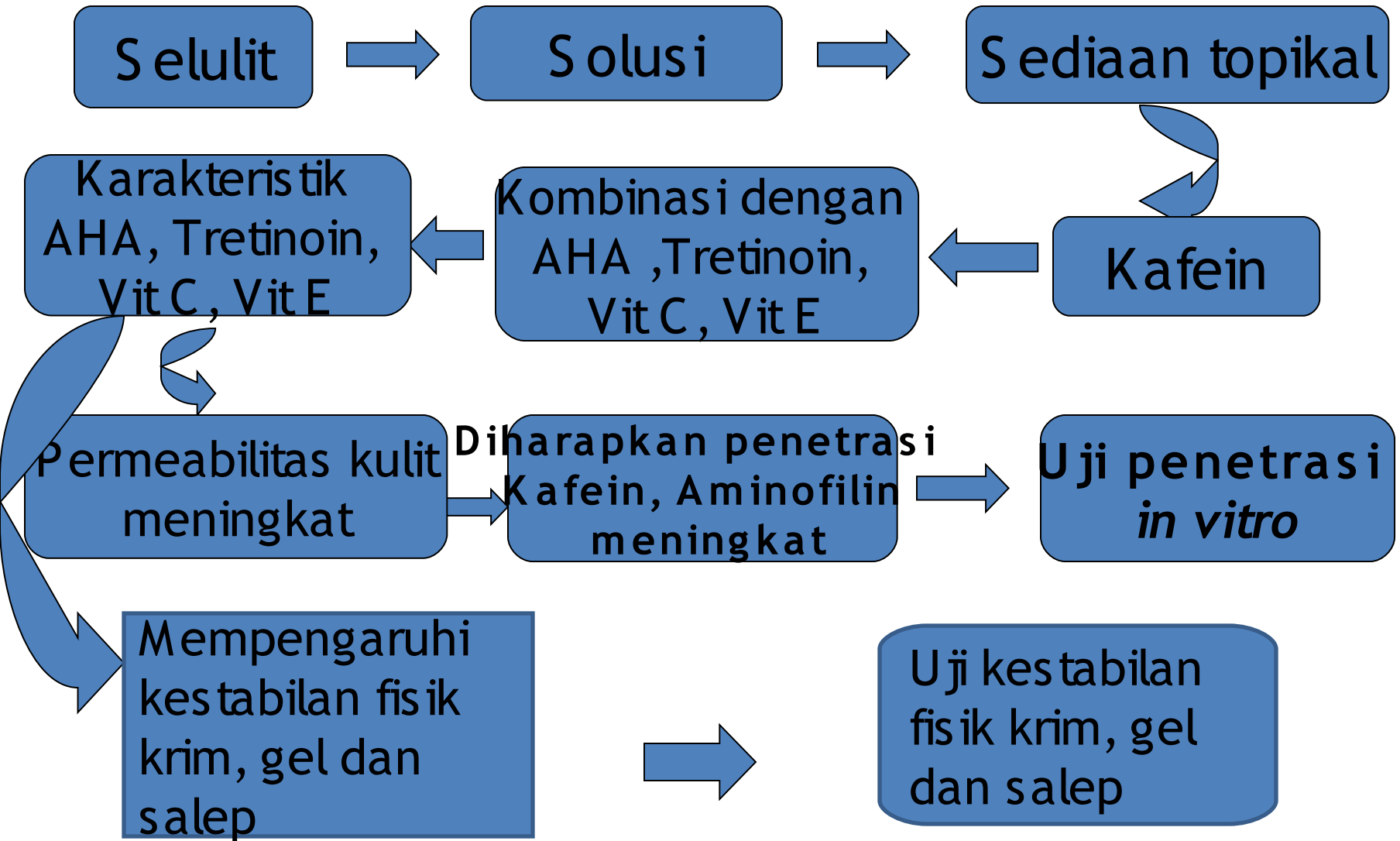
PROGRAM UTAMA KESEHATAN TAHUN
2008

JOSHITA DJAJADISASTRA
(joshita_d@yahoo.com; 0812 825 1637)

SUTRIYO
(sutriyo@yahoo.com; 08129893150)

DEPARTEMEN FARMASI FMIPA
UNIVERSITAS INDONESIA

LATAR BELAKANG



perawatan

Sediaan topikal

krim

gel

salep

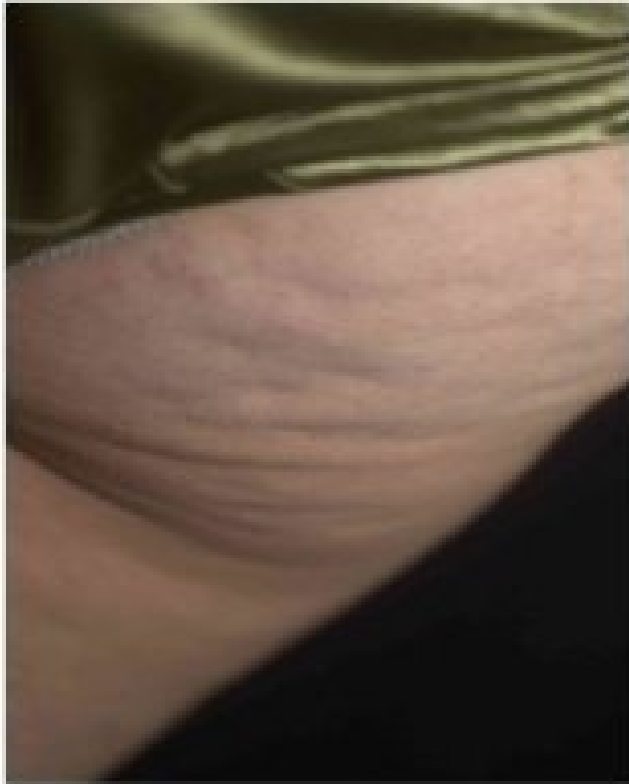
Bahan Aktif :
Kafein, Aminofilin

dapat mengatasi selulit melalui mekanisme kerjanya sebagai inhibitor fosfodiesterase yang menyebabkan terjadinya lipolisis

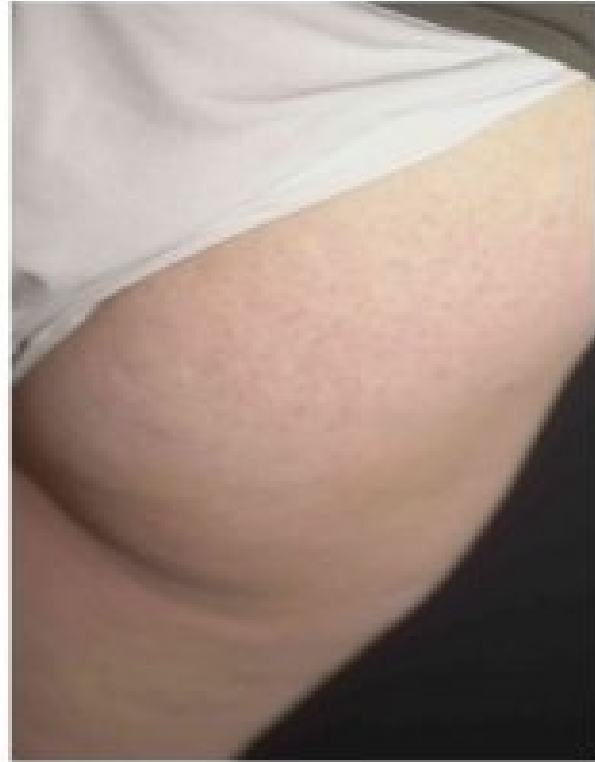
Namun dari ketiga bentuk sediaan tersebut belum diketahui daya penetrasinya

Evaluasi fisik dari Krim, gel, salep

uji penetrasi dari masing-masing bentuk sediaan secara *in vitro* menggunakan sel difusi Franz dan kulit tikus sebagai membran

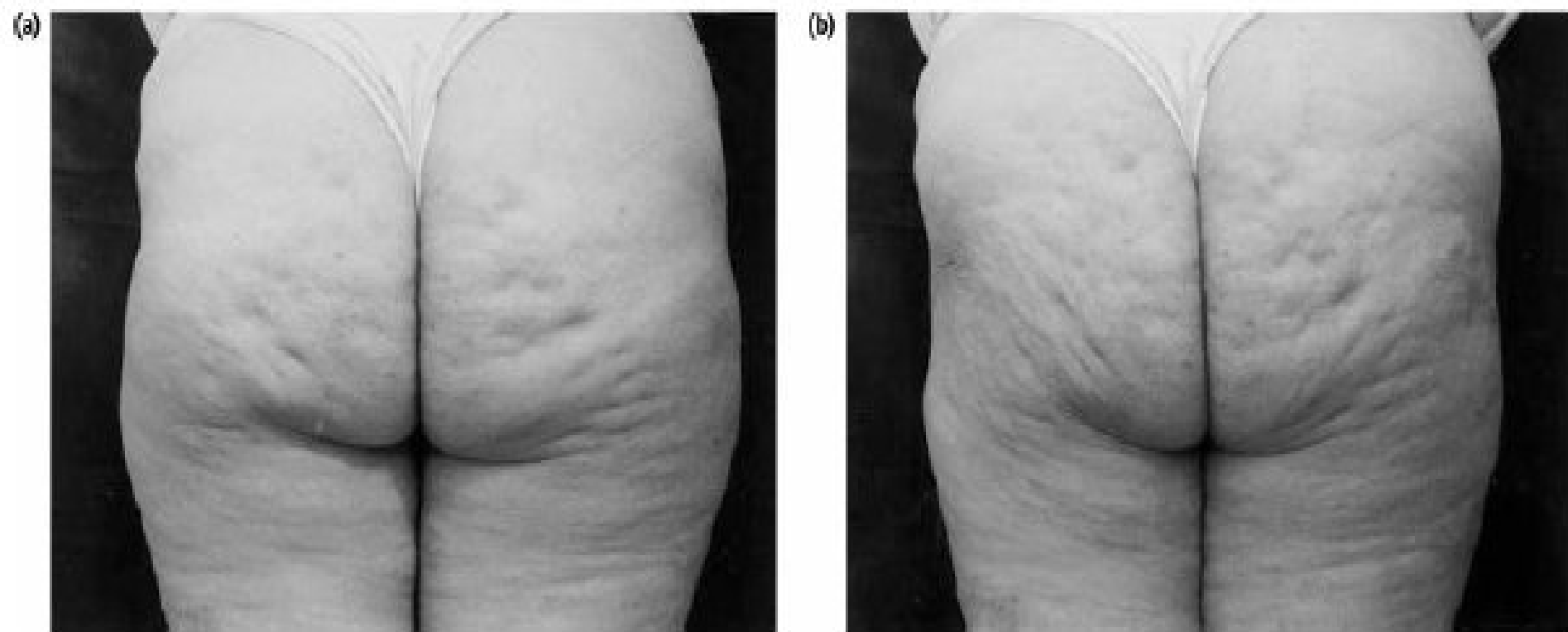


(a)



(b)

Gambar 1. Kondisi kulit(a)dengan selulit (b)tanpa selulite



Gambar 2. Selulit(a) pada otot istirahat, (b) sesudah kontraksi otot



A = berselulit B = normal



SELULIT

- parutan tidak rata pada kulit yang nampak seperti kulit jeruk akibat dari penonjolan jaringan adiposa ke area retikular dan papilar dermis .
- paling banyak terjadi pada wanita dibanding laki-laki dan biasanya muncul pada bagian tubuh tertentu yaitu pada paha, perut, dan bokong, dimana terdapat reseptor adrenergik pada bagian ini

SELULIT, LANJUTAN

- Selulit muncul karena penurunan mikrosirkulasi darah dan limfatik pada jaringan lemak subkutan menyebabkan perubahan struktural pada lapisan lemak dan matriks kolagen yang mengelilinginya
- Efisiensi mikrosirkulasi yang semakin berkurang menyebabkan udem subkutan sehingga timbul perubahan permeabilitas pembuluh darah
- Kondisi ini dapat menyebabkan timbulnya sklerosis dan berkurangnya penggantian serat-serat kolagen

SELULIT, LANJUTAN

- peningkatan jumlah komponen tidak termetabolisme misalnya gula, lipid, dan protein dapat menyebabkan sintesis dan akumulasi trigliserida di adiposit. Hal ini menimbulkan perubahan pada proses lipolisis sehingga mencetuskan terjadinya selulit
- Lipolisis secara parsial dikontrol oleh saraf dengan **mengaktivasi reseptor β -adrenergik** atau **menginhibisi reseptor α 2-adrenergik** sehingga proses lipolisis dapat dipicu
- Reseptor-reseptor ini terdapat pada paha, perut, dan bokong, sehingga pijatan, terapi topikal, dan terapi herbal dapat mengurangi tanda-tanda selulit dengan cara memperlancar sirkulasi limfatik dan memindahkan cairan interstitial

B. TUJUAN PENELITIAN

- 1. Mengetahui profil transpor perkutan kafein dan aminofilin serta pengaruh bentuk sediaan topikal (krim, gel, salep) terhadap transpor perkutan tersebut secara in vitro menggunakan sel difusi Franz**
- 2. Mengetahui pengaruh AHA, Tretinoin, Vit C, Vit E, terhadap penetrasi kafein sebagai antiselulit dalam sediaan krim, gel, dan salep**

- Kegunaan AHA :
 - Emolien (pelembab)
 - Menghaluskan kulit kering & bersisik
 - Meremajakan kulit yang sudah tua & rusak karena sinar matahari
 - Mengobati parut bekas jerawat
 - Mensintesa kolagen → mengurangi keriput
 - Memperbaiki tekstur kulit
 - Mengurangi kelainan pigmen

METODE PENELITIAN

1. Pembuatan krim, gel, dan salep
2. Evaluasi sediaan :
 - organoleptis (bau,warna,pemisahan fase)
 - homogenitas
 - pH
 - viskositas dan sifat alir
 - konsistensi
 - diameter globul rata-rata
3. Uji stabilitas fisik
 - suhu $\pm 29^{\circ}\text{C}$, $40\pm 2^{\circ}\text{C}$, $4\pm 2^{\circ}\text{C}$: 8 minggu
 - metode freeze thaw/cycling test (6 siklus)
 - uji mekanik (sentrifugasi)
4. Uji penetrasi secara *in vitro*

UJI PENETRASI

Tikus dibius dengan eter



bulu tikus dicukur & kulit tikus disayat pada bagian perut
Kulit tikus diletakkan di antara kompartemen donor & reseptor



Kompartemen reseptor diisi 12,0 ml dapar fosfat pH 7,4
Cairan reseptor diaduk menggunakan stirer magnetik.
Temperatur dijaga suhunya $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dengan *thermostatic waterbath*



Sediaan uji 1g diaplikasikan pada permukaan kulit



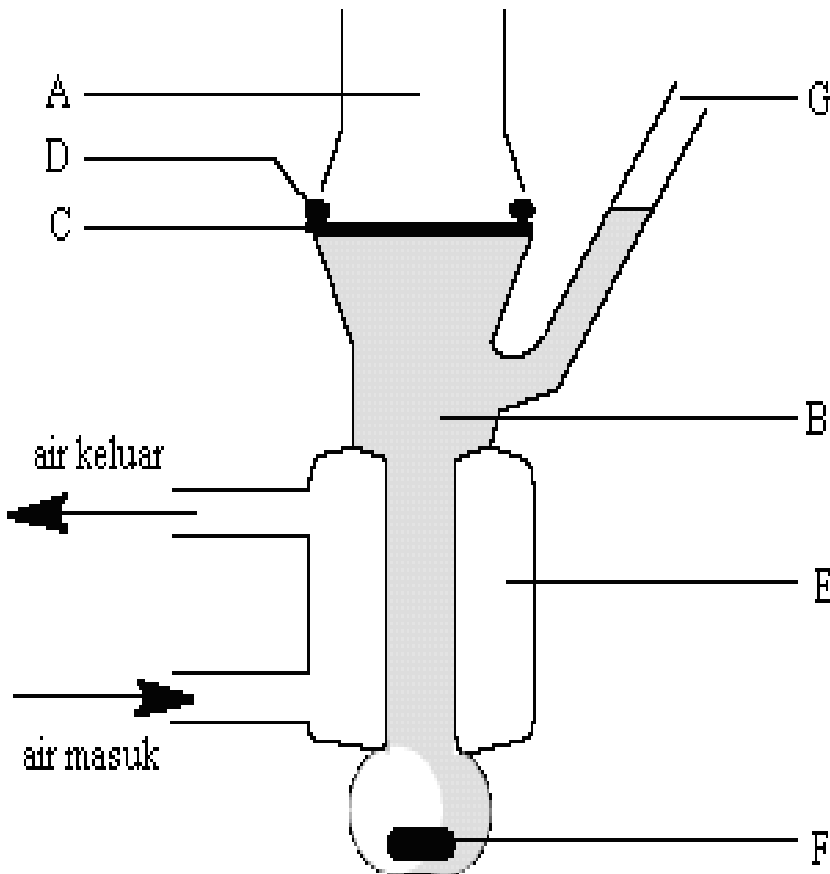
Sampling 0,5ml diambil pada jam ke-0,5; 1; 1,5; 2; 3; 4; 5; 6; 7; dan 8 dari kompartemen reseptor menggunakan syringe dan sejumlah volume yang terambil harus segera digantikan dengan dapar fosfat pH 7,4 sejumlah volume yang sama.



sampel 0,5 ml dimasukkan ke labu ukur 10,0 ml, di adkan dengan dapar fosfat pH 7,4.

Ukur serapannya pada λ max dengan Spektrofotometer UV-Vis.

S kema sel difusi Franz



- A = kompartemen donor
- B = kompartemen reseptor
- C = membran
- D = *O-ring*
- E = *water jacket*
- F = pengaduk magnetik
- G = tempat pengambilan sampel

Analisis data

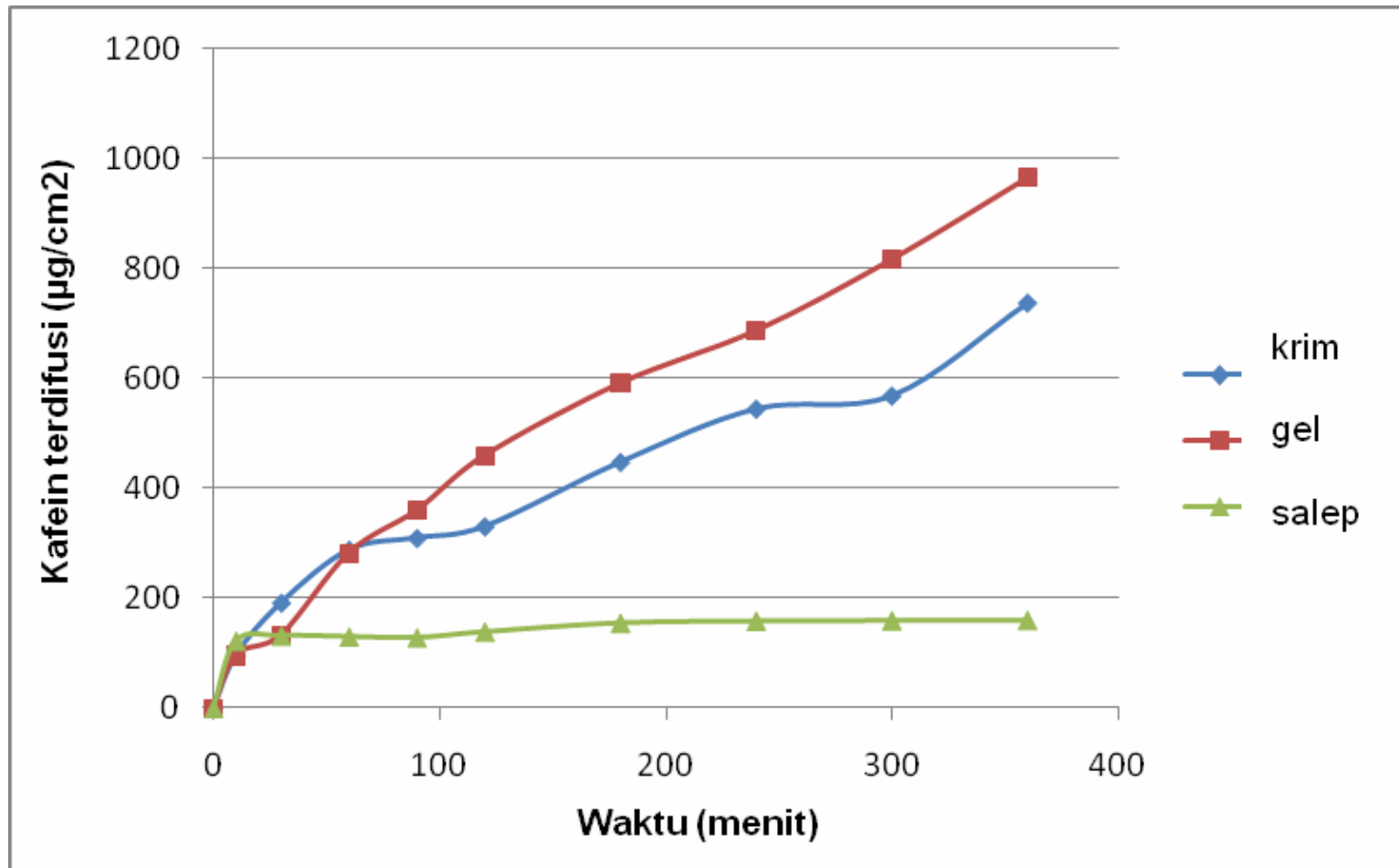
Hukum Fick I : $J = dM / A \cdot dt ; J = M / A \cdot t$

- M = Jumlah kumulatif kafein yang melalui membran (μg)
- A = Luas area difusi (cm^2)
- t = Waktu (jam)

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i S}{A}$$

- Q = Jumlah kumulatif kafein terpenetrasi per luas area difusi ($M/A = \mu\text{g cm}^{-2}$)
- C_n = Konsentrasi kafein ($\mu\text{g ml}^{-1}$) pada sampling jam ke- n
- V = Volume sel difusi Franz (12,0 ml)
- $\sum_{i=1}^{n-1} C_i \cdot S$ = Jumlah konsentrasi kafein ($\mu\text{g ml}^{-1}$) pada sampling pertama ($i=1$, jam ke-0,5) hingga sebelum jam ke- n ($n-1$)
- S = Volume sampling (0,5 ml)
- A = Luas area membran (1,7915 cm^2) = luas area difusi dalam hukum Fick I

Profil Penetrasi Kafein dari Krim, Gel dan Salep



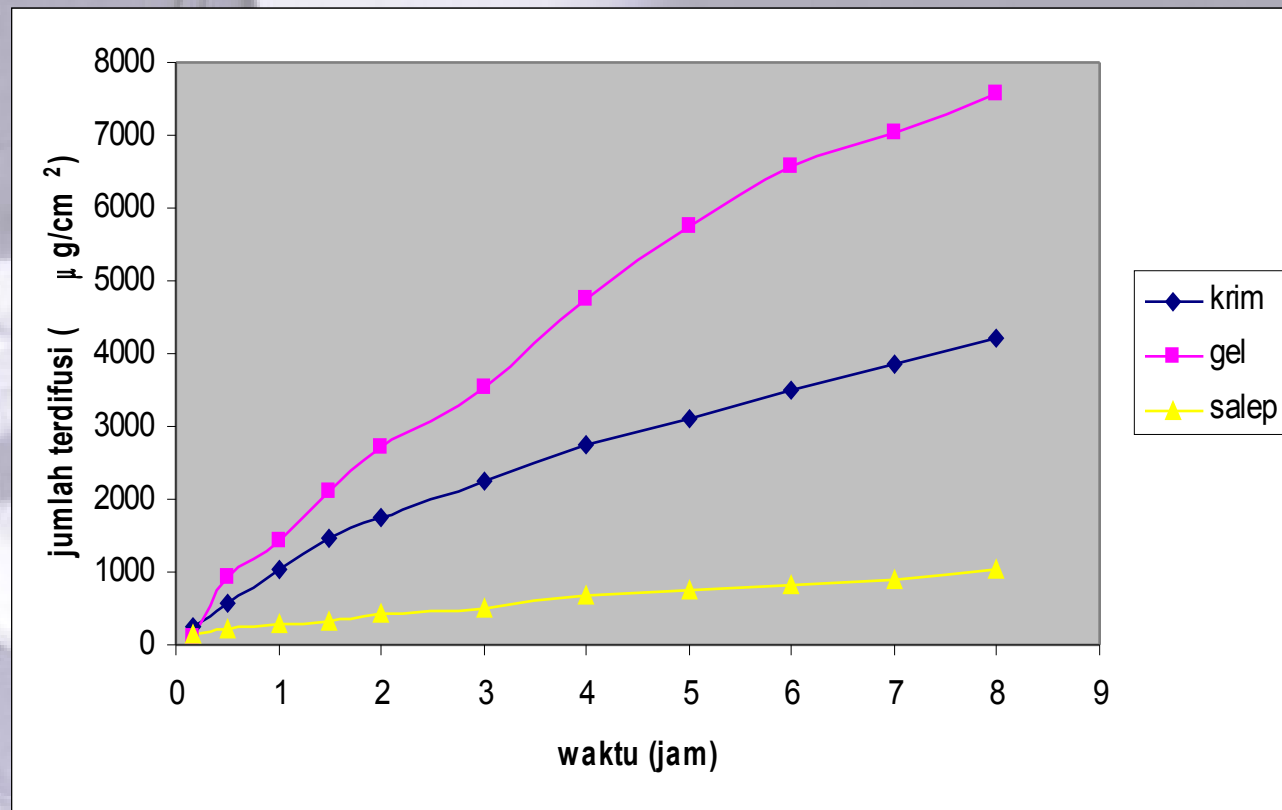
Penetration of Caffeine from cream, gel, ointment in phosphate buffer receptor solution pH 7,4

Minute of samplin	Amount of caffeine diffused (μg)		
	Cream	Gel	Ointment
10	95,64 \pm 20,02	96,28 \pm 18,37	122,13 \pm 0,63
30	191,28 \pm 30,03	132,88 \pm 20,82	131,65 \pm 2,94
60	287,55 \pm 6,01	282,01 \pm 5,01	129,68 \pm 2,47
90	308,88 \pm 7,43	359,71 \pm 31,28	128,12 \pm 0,30
120	329,99 \pm 21,17	459,49 \pm 62,02	138,45 \pm 1,39
180	447,10 \pm 17,65	590,91 \pm 56,15	154,63 \pm 13,70
240	543,69 \pm 64,10	686,60 \pm 49,19	157,95 \pm 6,12
300	567,71 \pm 44,82	816,21 \pm 90,16	158,98 \pm 0,25
360	736,32 \pm 39,96	964,94 \pm 41,46	159,52 \pm 4,68

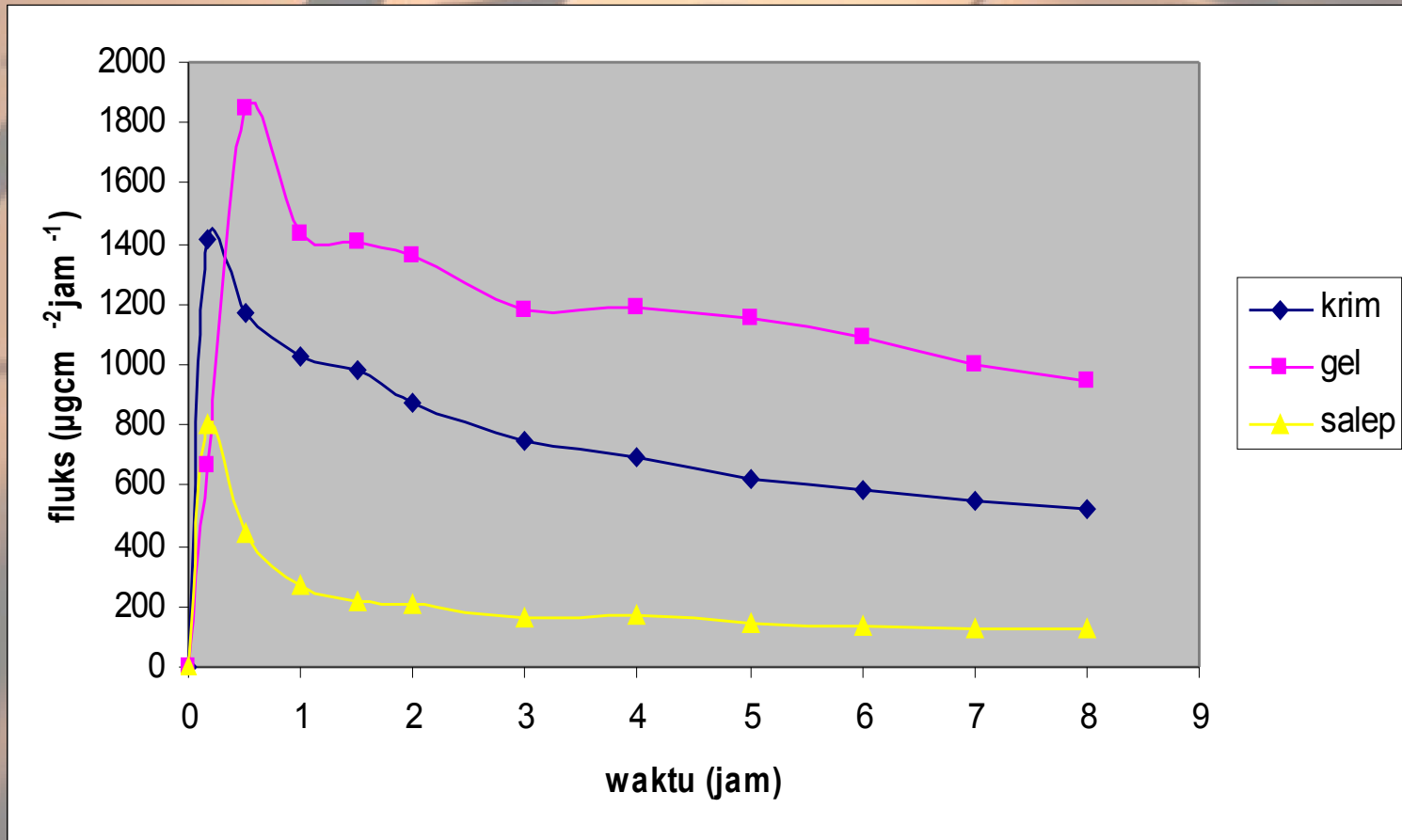
Flux of Caffeine

Dosage form	Flux ($\mu\text{g cm}^{-2}\text{ hr}^{-1}$)
Cream	122,72 \pm 6,66
Gel	160,82 \pm 6,91
Ointment	26,59 \pm 0,78

Profil Penetrasi Aminofilin dari Krim, Gel dan Salep



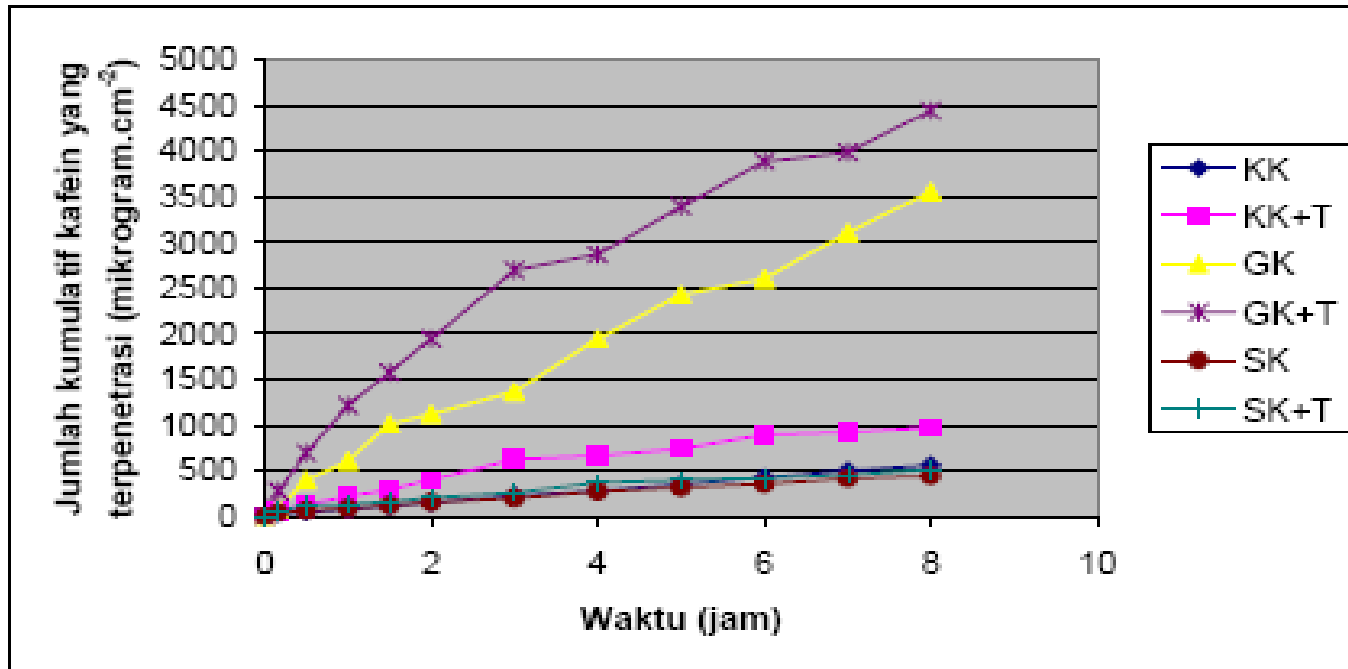
Profil fluks aminofilin per jam dari sediaan krim, gel, dan salep



Hasil jumlah kumulatif aminofilin yang terpenetrasi, persentase jumlah kumulatif aminofilin yang terpenetrasi dan fluks aminofilin dari sediaan krim, gel, dan salep berdasarkan uji penetrasi selama 8 jam

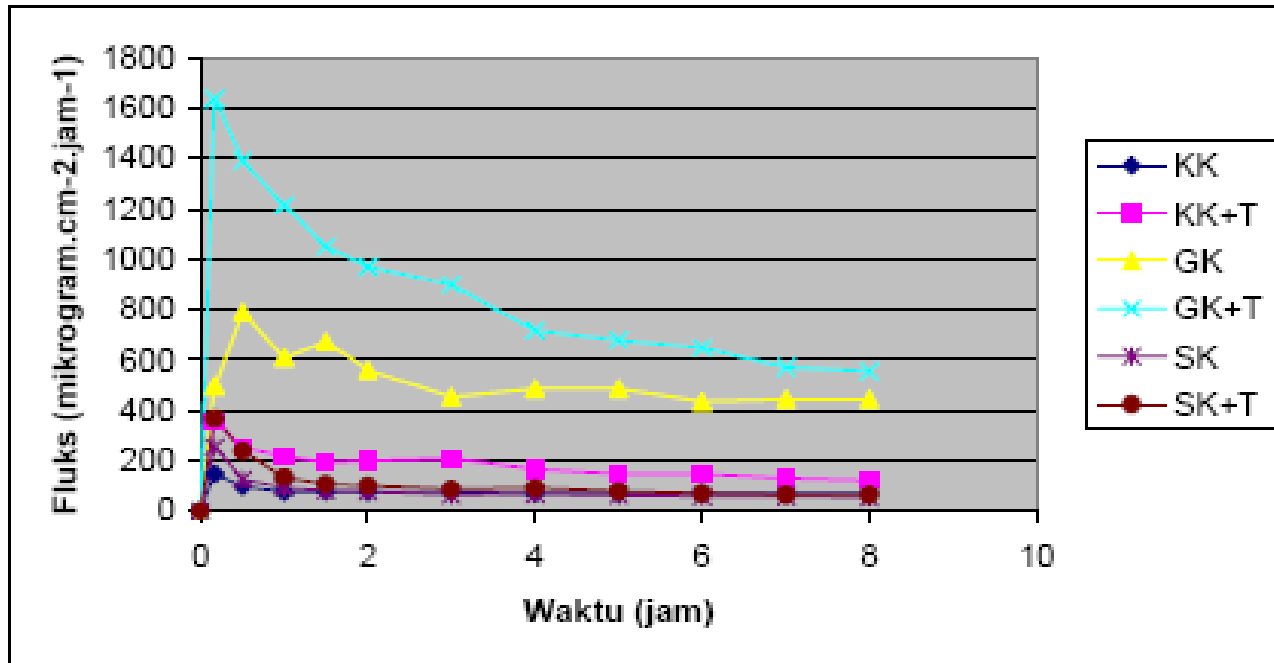
Sediaan	Jumlah kumulatif aminofilin yang terpenetrasi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	% Jumlah kumulatif aminofilin yang terpenetrasi	Fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)
Krim	2104,13 \pm 17,00	14,62 \pm 0,12	263,02 \pm 2,13
Gel	3779,51 \pm 25,96	26,25 \pm 0,18	472,44 \pm 3,24
Salep	518,24 \pm 21,22	3,60 \pm 0,15	64,78 \pm 2,65

Profil penetrasi Kafein dengan ada/tidak adanya Tretinoin dari Krim, Gel dan Salep



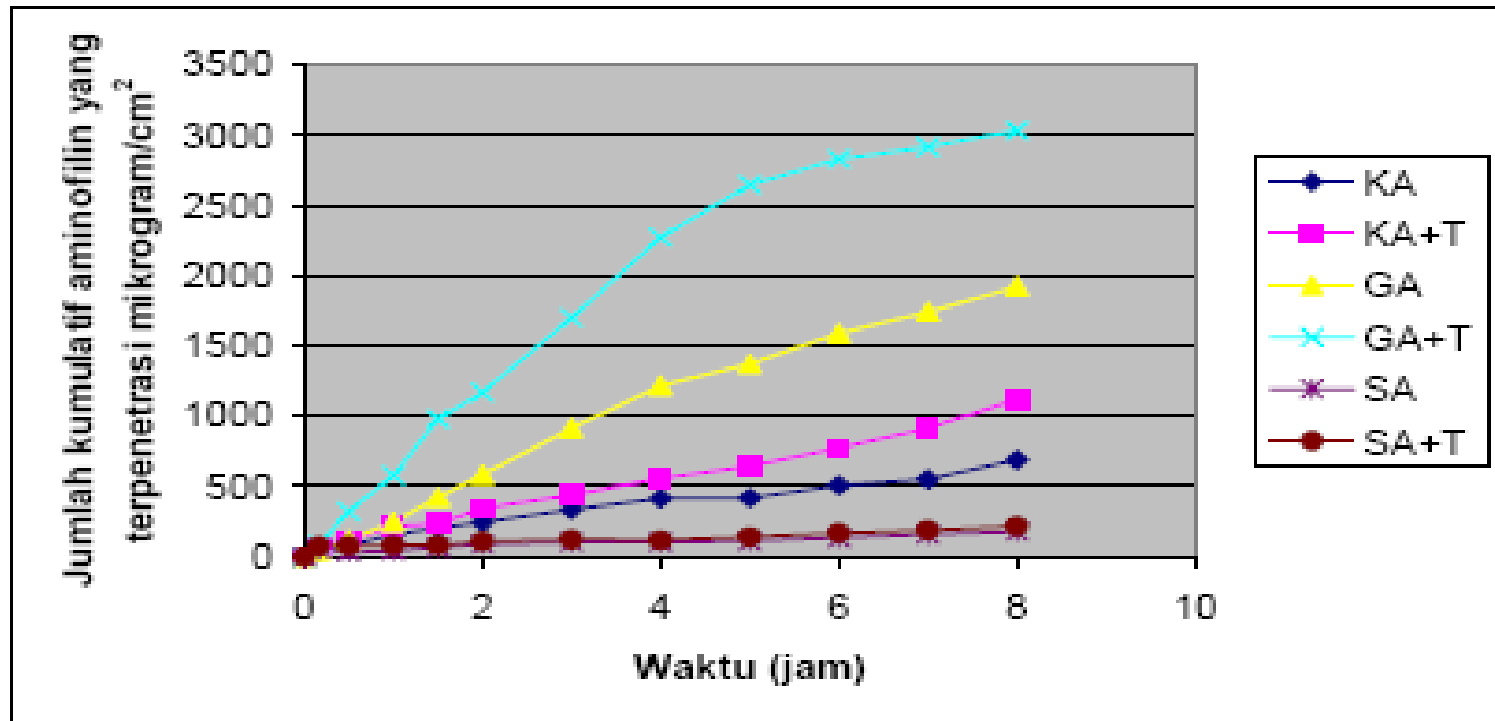
Keterangan : KK = Krim kafein
KK+T = Krim kafein + Tretinoin
GK = Gel kafein
GK+T = Gel kafein +Tretinoin
SK = Salep kafein
SK+T = Salep kafein + T

Profil Flux Kafein dengan ada/tidak adanya Tretinoin dari Krim, Gel dan Salep



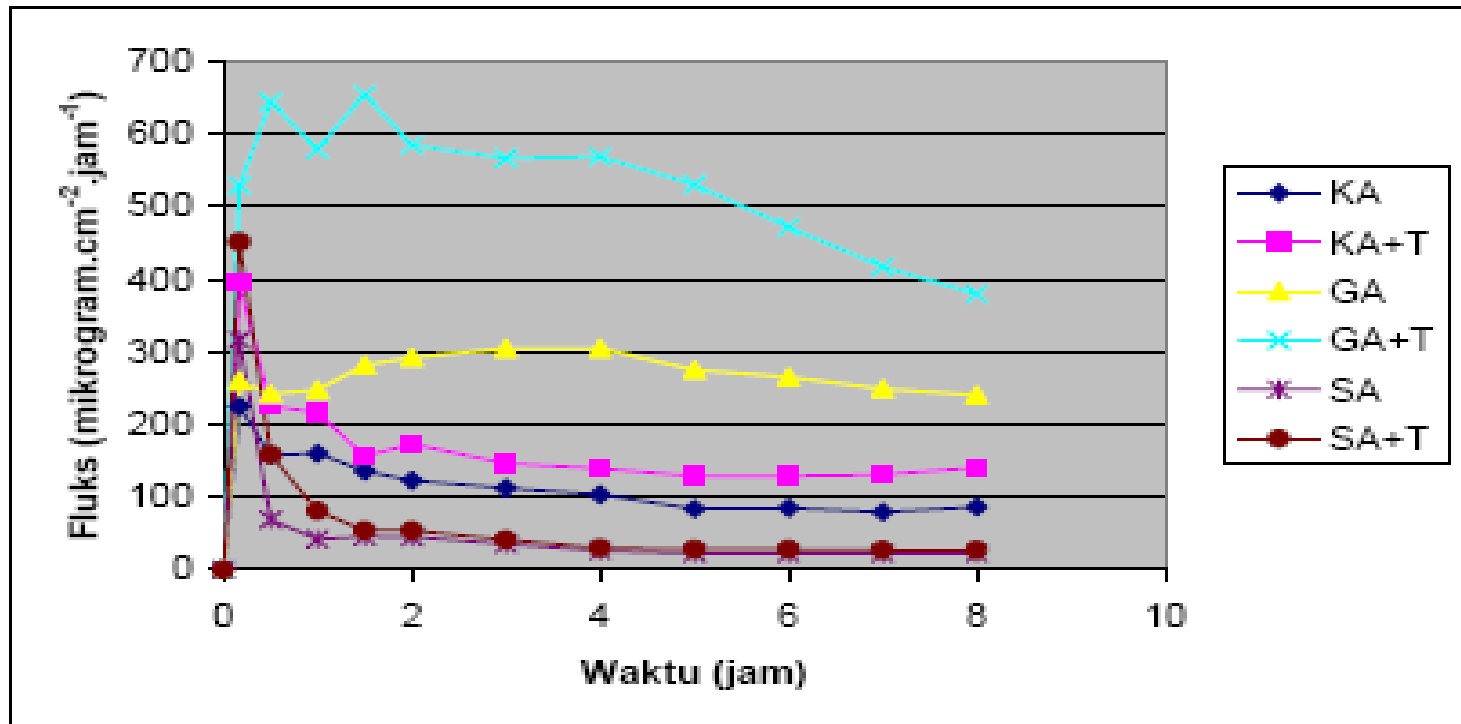
Keterangan : KK = Krim kafein
KK+T = Krim kafein + Tretinoin
GK = Gel kafein
GK+T = Gel kafein + Tretinoin
SK = Salep kafein
SK+T = Salep kafein + T

Profil penetrasi Aminofilin dengan ada/tidak adanya Tretinoin dari Krim, Gel dan Salep



Keterangan : KA = Krim aminofilin
KA+T = Krim aminofilin + Tretinoin
GA = Gel aminofilin
GA+T = Gel aminofilin + Tretinoin
SA = Salep aminofilin
SA+T = Salep aminofilin + Tretinoin

Profil Flux Aminofilin dengan ada/tidak adanya Tretinoin dari Krim, Gel dan Salep



Keterangan : KA = Krim Aminofilin
KA+T = Krim Aminofilin + Tretinoin
GA = Gel Aminofilin
GA+T = Gel Aminofilin + Tretinoin
SA = Salep Aminofilin
SA+T = Salep Aminofilin + Tretinoin

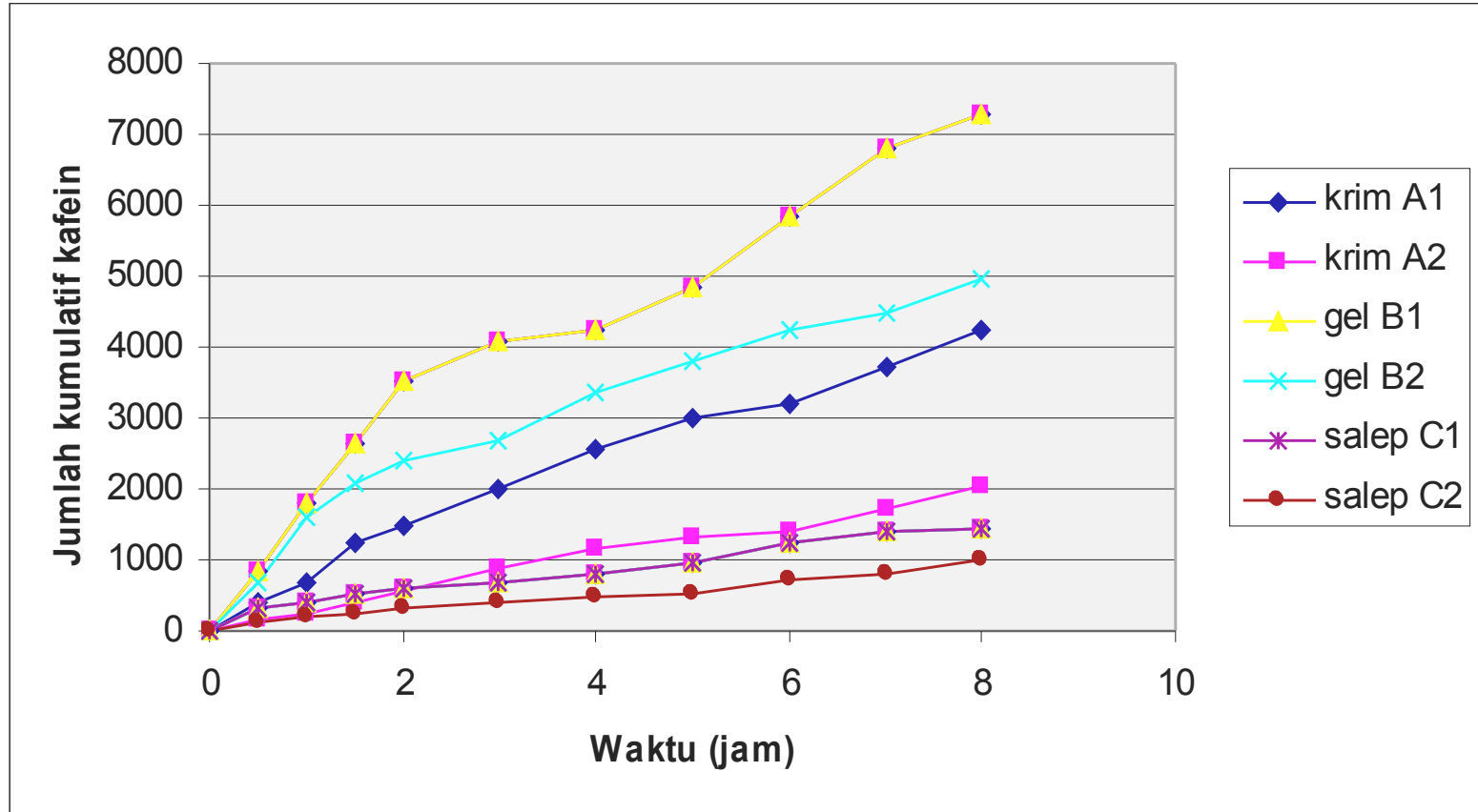
Jumlah kumulatif, persentase dan fluks kafein yang terpenetrasi dengan ada/tidak adanya Tretinoin dari sediaan krim dan gel, berdasarkan uji penetrasi dalam larutan penerima dapar fosfat pH 7,4 suhu 37°C selama 8 jam

Formul a	Jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi selama 8 jam per luas area membran ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	Persentase kafein yang terpenetrasi (%)	Fluks kafein pada jam ke-8 ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)
KK	560,83±5,99	3,37±0,012	70,10±0,75
KK+T	970,61±12,42	5,63±0,14	121,33±1,55
GK	3557,35±7,78	21,27±0,07	444,67±0,97
GK+T	4443,80±34,13	26,60±0,37	555,47±4,27
SK	443,11±46,89	2,50±0,02	55,39±5,86
SK+T	510,17±8,33	3,03±0,03	63,77±1,04

Jumlah kumulatif, persentase dan fluks aminofilin yang terpenetrasi dengan ada/tidak adanya Tretinoin dari sediaan krim dan gel, berdasarkan uji penetrasi dalam larutan penerima dapar fosfat pH 7,4 suhu 37°C selama 8 jam

Formul a	Jumlah kumulatif aminofilin yang terpenetrasi selama 8 jam per luas area membran ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	Persentase aminofilin yang terpenetrasi (%)	Fluks kafein pada jam ke-8 ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)
KA	689,59±2,58		86,20±0,32
KA+T	1122,67±22,17		140,33±2,77
GA	1921,58±23,97		240,20±3,00
GA+T	3035,56±25,23		379,45±3,15
SA	180,33±9,97		22,54±1,25
SA+T	216,39±6,26		27,05±0,78

Profil penetrasi Kafein dengan ada/tidak adanya AHA dari Krim, Gel dan Salep



Keterangan : Krim A₁ = Krim kafein & AHA

Krim A₂ = Krim kafein

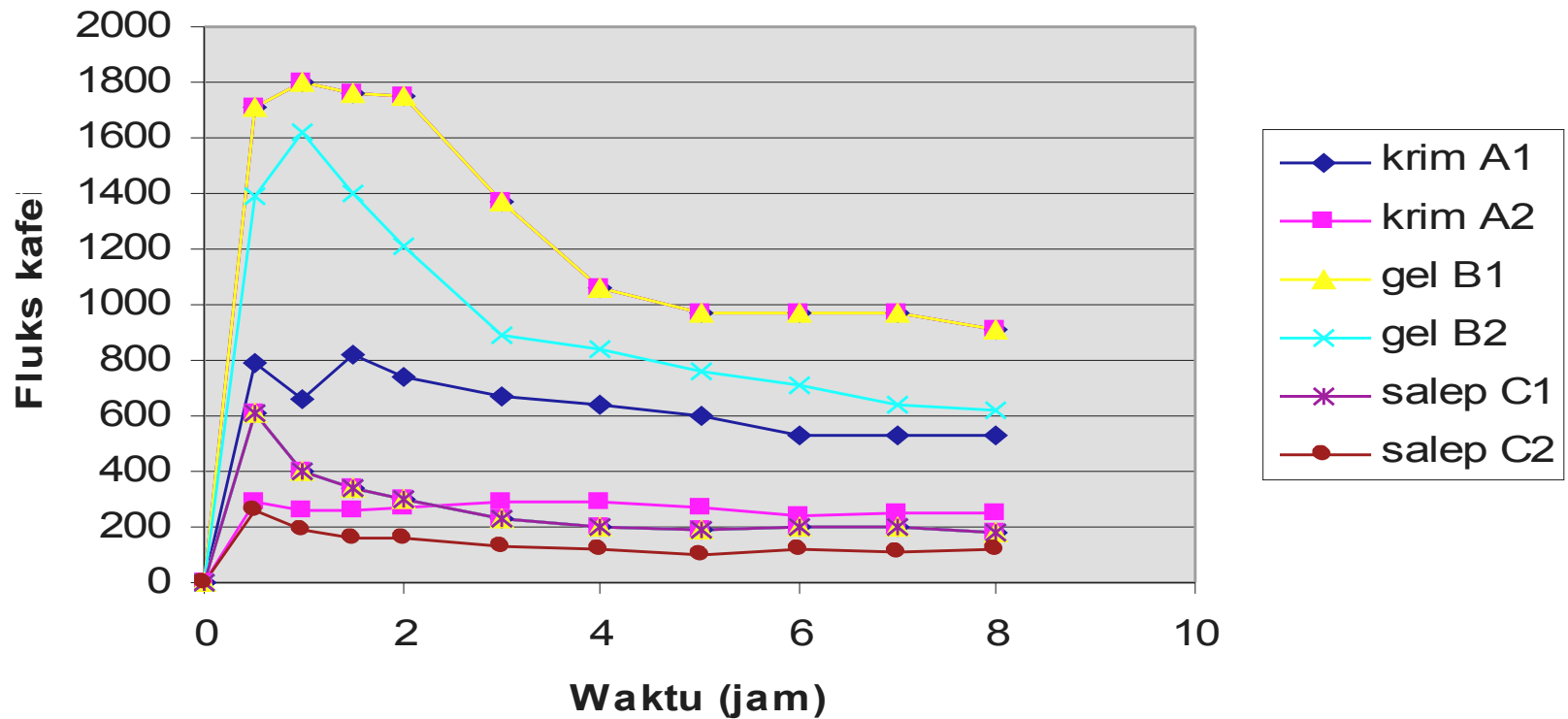
Gel B₁ = Gel kafein & AHA

Gel B₂ = Gel kafein

Salep C₁ = Salep kafein & AHA

Salep C₂ = Salep kafein

Profil Fluks Kafein per jam dengan ada / tidak adanya AHA dari krim, gel dan salep



Keterangan : Krim A₁ = Krim kafein & AHA

Krim A₂ = Krim kafein

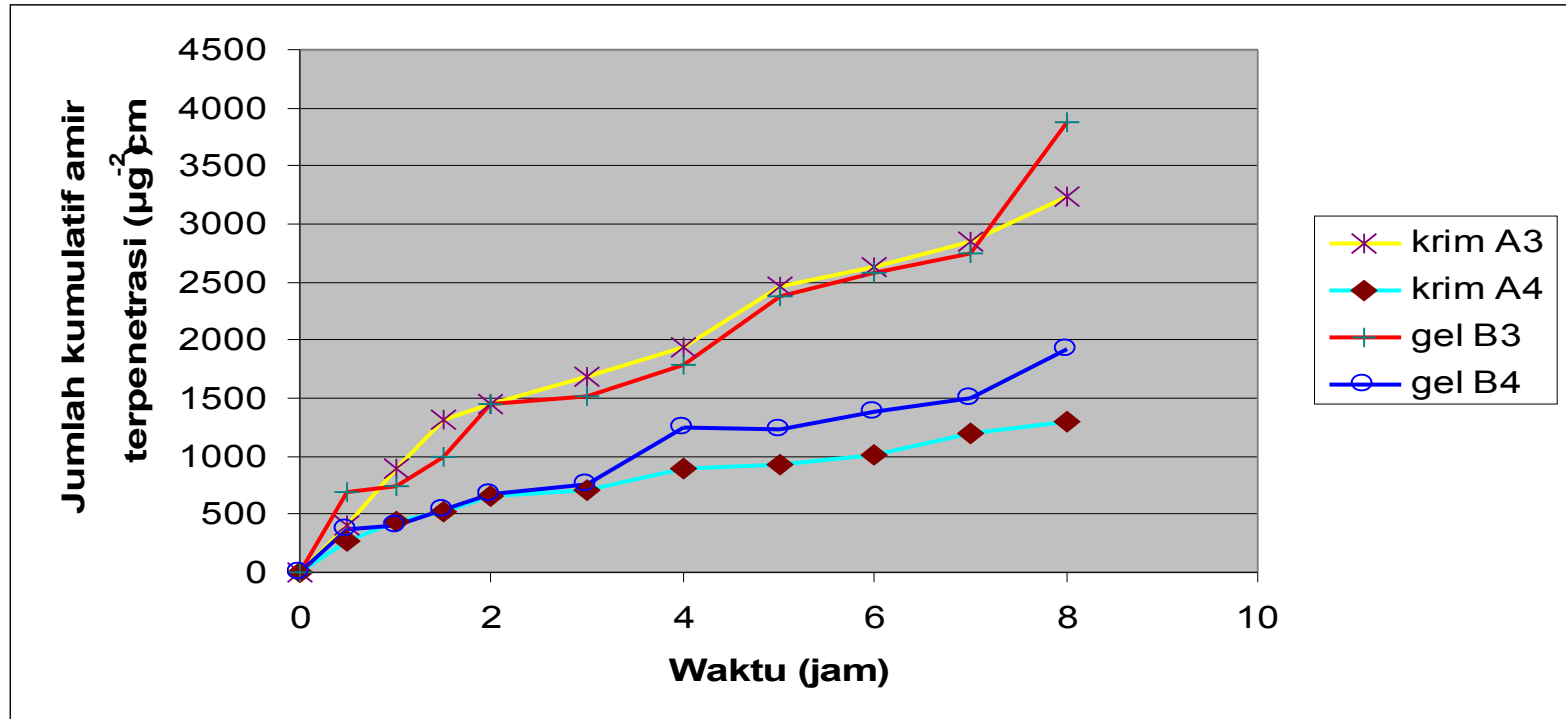
Gel B₁ = Gel kafein & AHA

Gel B₂ = Gel kafein

Salep C1 = Salep kafein & AHA

Salep C2 = Salep kafein

Profil penetrasi aminofilin dengan ada/tidak adanya AHA dari Krim, Gel



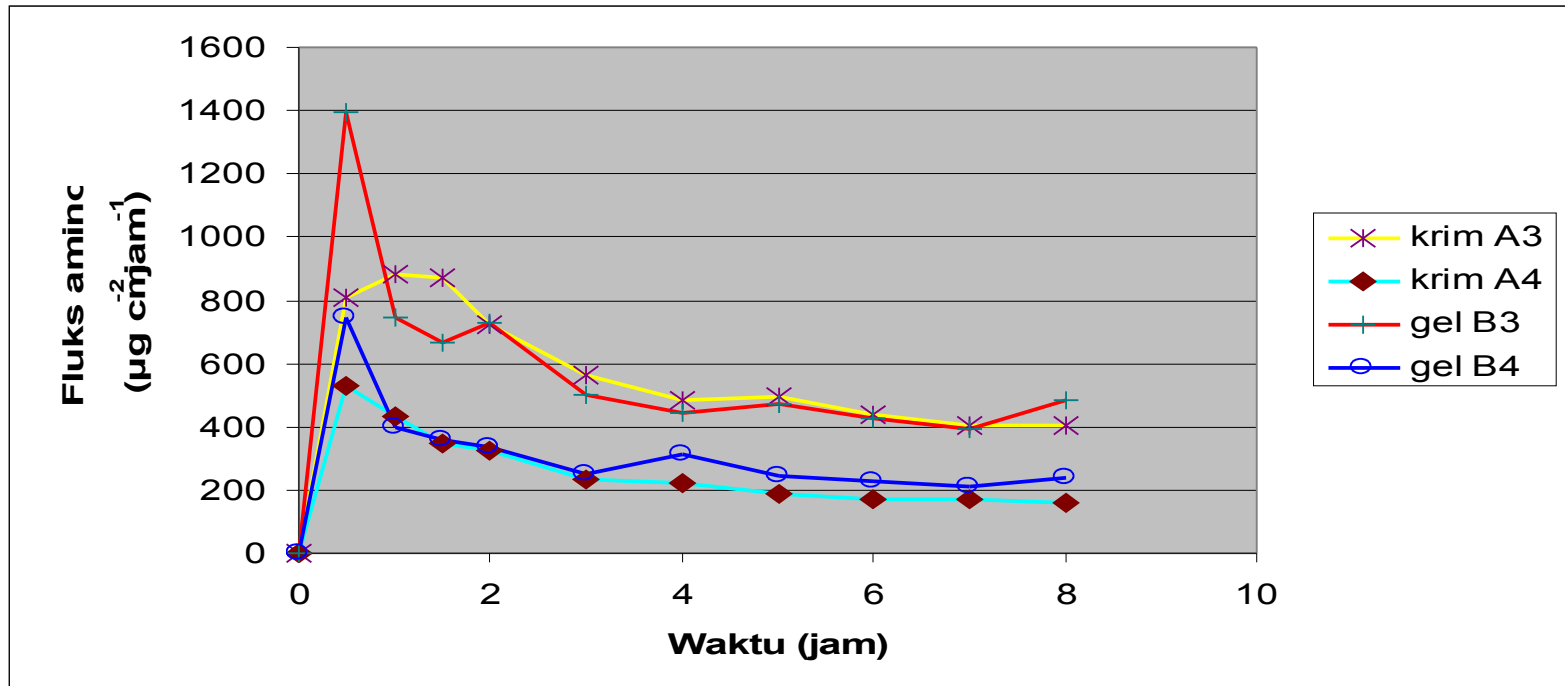
Keterangan : Krim A₃ = Krim aminofilin & AHA

Krim A₄ = Krim aminofilin

Gel B₃ = Gel aminofilin & AHA

Gel B₄ = Gel aminofilin

Profil Fluks Aminofilin per jam dengan ada / tidak adanya AHA dari krim, gel



Keterangan : Krim A₃ = Krim aminofilin & AHA

Krim A₄ = Krim aminofilin

Gel B₃ = Gel aminofilin & AHA

Gel B₄ = Gel aminofilin

Jumlah kumulatif, persentase dan fluks kafein yang terpenetrasi dengan ada/tidak adanya AHA dari sediaan krim dan gel, berdasarkan uji penetrasi dalam larutan penerima dapar fosfat pH 7,4 suhu 37°C selama 8 jam

Formu la	<i>Jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi selama 8 jam per luas area membran ($\mu\text{g cm}^{-2}$)</i>	<i>Persentase kafein yang terpenetrasi (%)</i>	<i>Fluks kafein pada jam ke-8 ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)</i>
Krim A1	4238,97±24,89	25,31±0,15	529,87±3,11
Krim A2	2022,73±12,26	12,08±0,07	252,84±1.53
Gel 1	7293.22±73,31	43,55±0.14	911,65±2.87
Gel B2	4970,19±13.76	29,68±0.44	621,27±9,16

Keterangan : Krim A₁ = Krim kafein & AHA

Krim A₂ = Krim kafein

Gel B₁ = Gel kafein & AHA

Gel B₂ = Gel kafein

Jumlah kumulatif, persentase dan fluks aminofilin yang terpenetrasi dengan ada/tidak adanya AHA dari sediaan krim dan gel, berdasarkan uji penetrasi dalam larutan penerima dapar fosfat pH 7,4 suhu 37°C selama 8 jam

Formu la	Jumlah kumulatif aminofilin yang terpenetrasi selama 8 jam per luas area membran ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	Persentase aminofilin yang terpenetrasi (%)	Fluks aminofilin pada jam ke-8 ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)
Krim A3	3240.12 \pm 4,69	29.77 \pm 0.04	405.01 \pm 0.096
Krim A4	1294,78 \pm 0,69	8.99 \pm 0.01	161.85 \pm 0.59
Gel B3	3882.06 \pm 8.69	35.69 \pm 0.08	485.26 \pm 1.72
Gel B4	1913.80 \pm 13.76	13.29 \pm 0.09	239.22 \pm 1.09

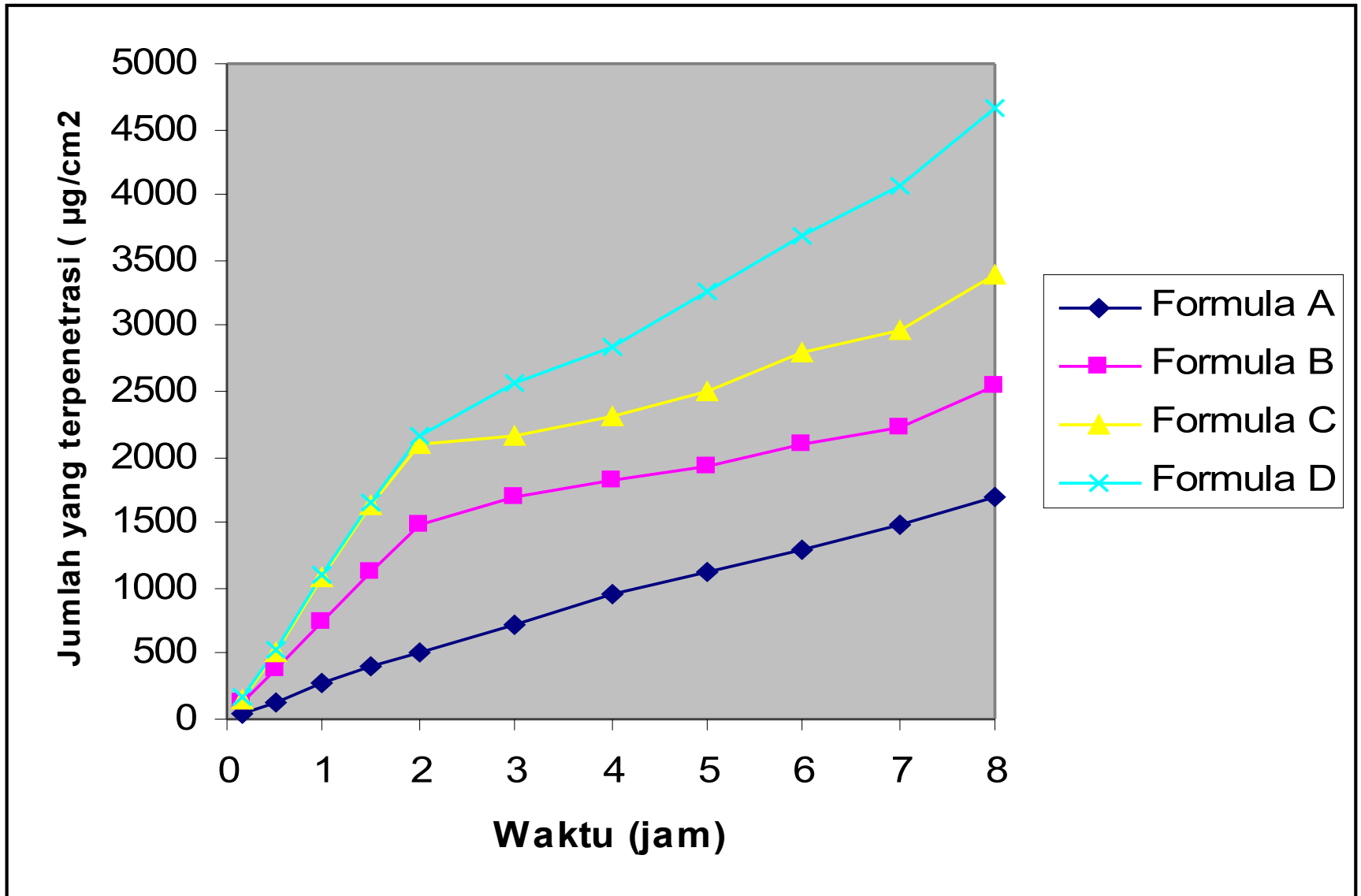
Keterangan : Krim A₃ = Krim aminofilin & AHA

Krim A₄ = Krim aminofilin

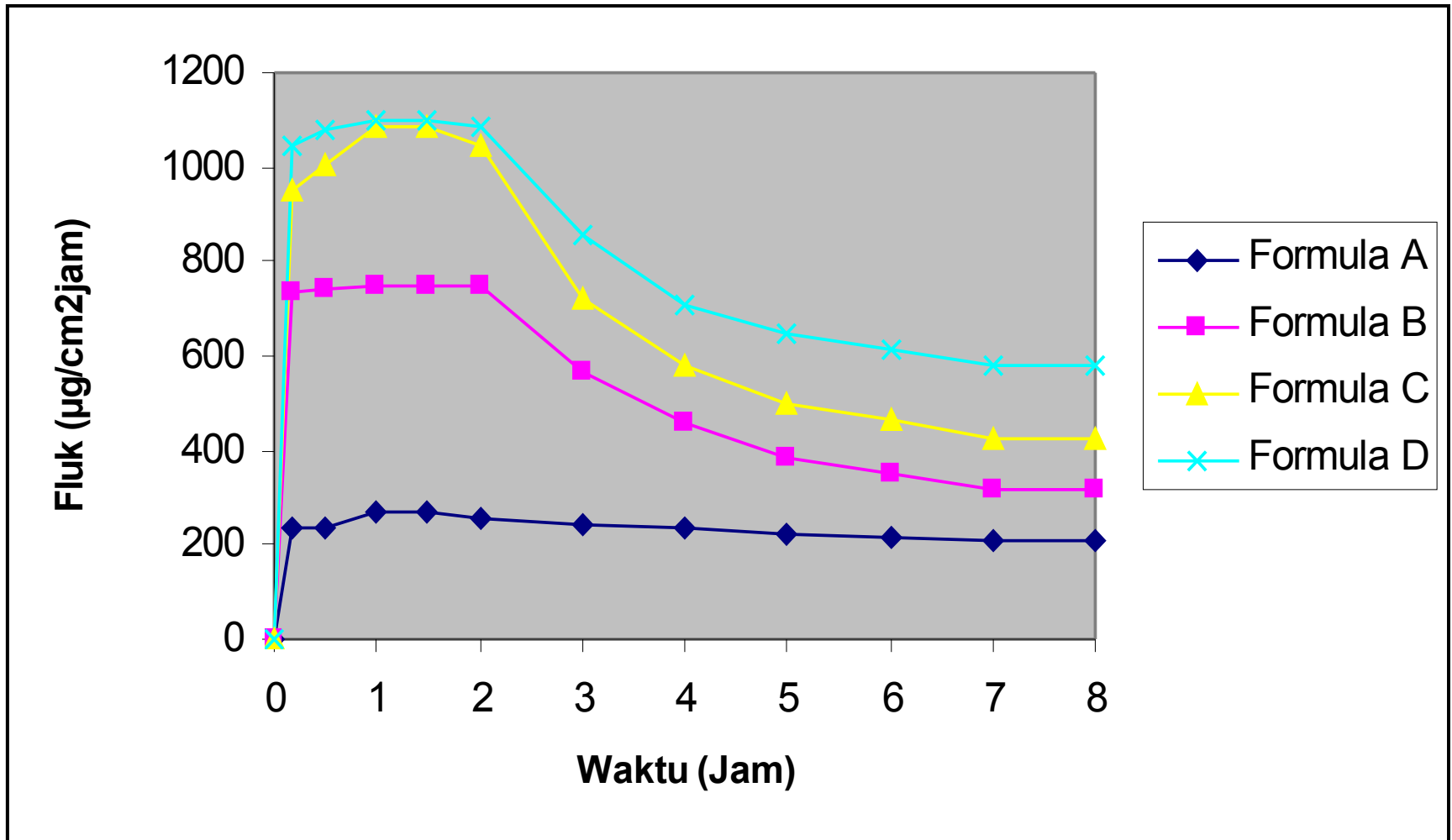
Gel B₃ = Gel aminofilin & AHA

Gel B₄ = Gel aminofilin

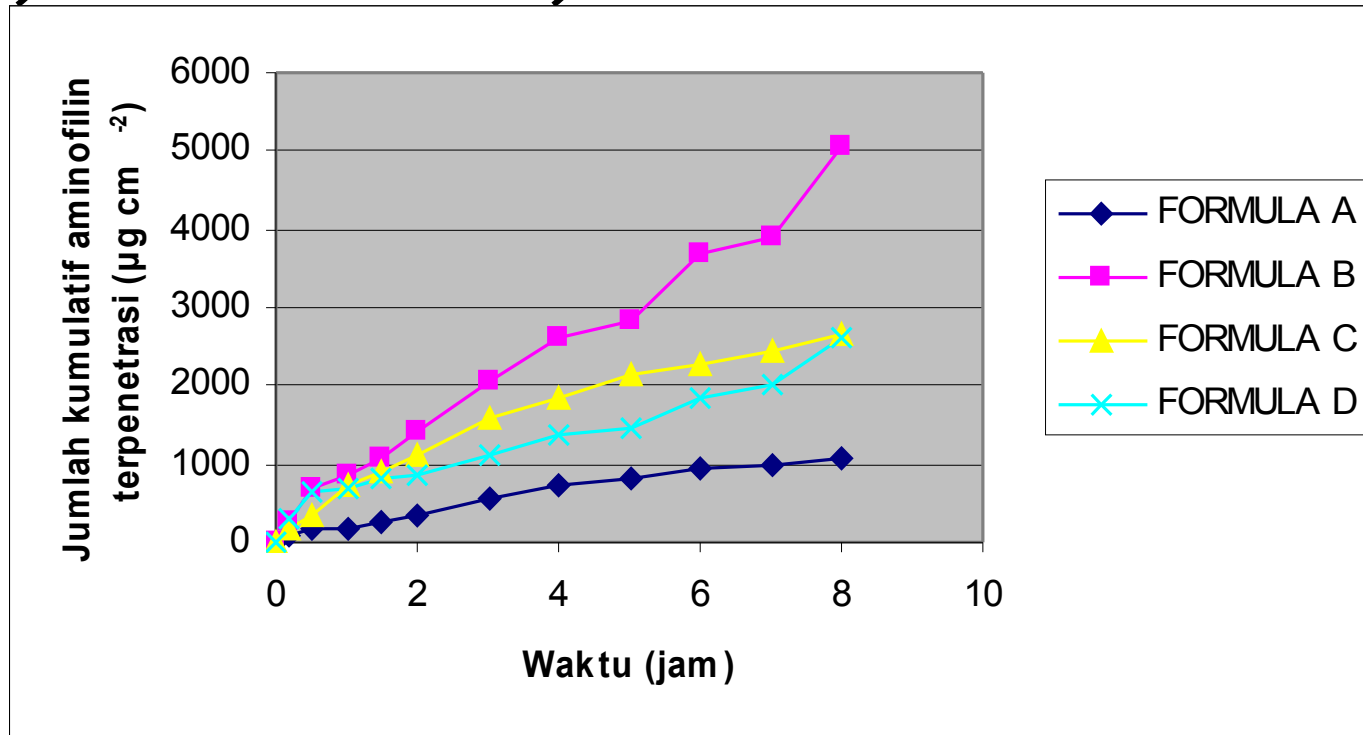
Profil penetrasi per kutan Kafein dengan adanya Vit C, vit E, vit C+vit E, Kontrol



Fluks Kafein dengan adanya Vit C, Vit E, Vit C+Vit E, Kontrol



Profil penetrasi per kutan Aminofilin dengan adanya Vit C, vit E, vit C+vit E, Kontrol



Keterangan : Formula A = krim aminofilin (blanko)

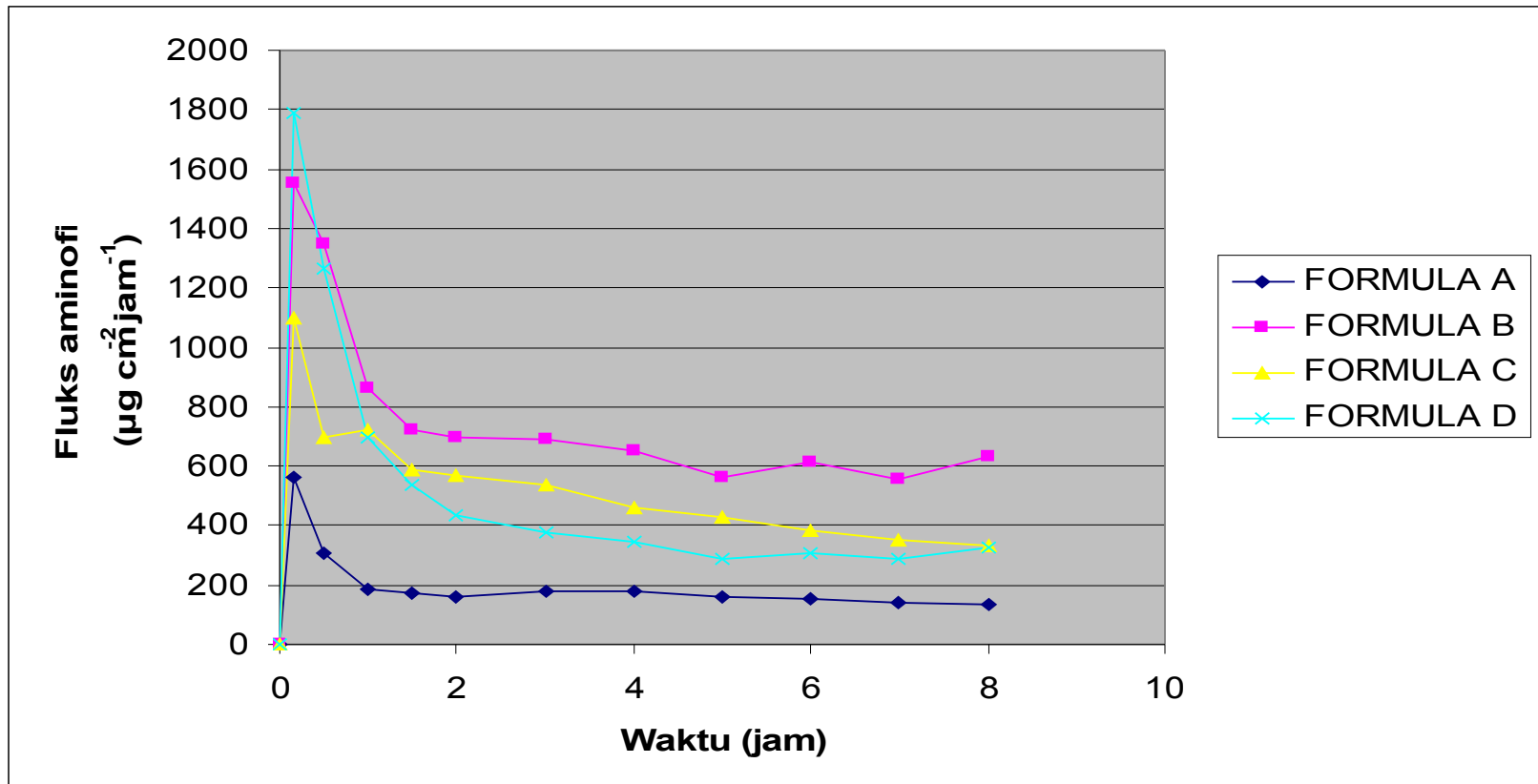
Formula B = krim aminofilin + Vit.C

Formula C = krim aminofilin + Vit. E

Formula D = krim aminofilin + Vit

C+ Vit E

Fluks Kafein dengan adanya Vit C, Vit E, Vit C+Vit E, Kontrol



Keterangan : Formula A = krim aminofilin (blanko)

Formula B = krim aminofilin & Vit.C

Formula C = krim aminofilin & Vit. E

Formula D = krim aminofilin & Vit C +Vit E

Jumlah kumulatif, persentase dan fluks kafein yang terpenetrasi dari sediaan krim, berdasarkan uji penetrasi dalam larutan penerima dapar fosfat pH 7,4 suhu 37°C selama 8 jam

Formu la	<i>Jumlah kumulatif kafein yang terpenetrasi selama 8 jam per luas area membran ($\mu\text{g cm}^{-2}$)</i>	<i>Persentase kafein yang terpenetrasi (%)</i>	<i>Fluks kafein pada jam ke-8 ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)</i>
Krim A	843,25 \pm 5,05	3,919 \pm 0.01	105,41 \pm 0,63
Krim B	1266,10 \pm 2,46	5,884 \pm 0.01	158,26 \pm 0,31
Krim C	1696,63 \pm 6,42	7,885 \pm 0.08	212,08 \pm 0,80
Krim D	2326,31 \pm 35,02	10,811 \pm 0.09	290,79 \pm 4,38

Keterangan : Krim A = Krim kafein (blanko)

Krim B= Krim kafein&Vit C

Krim C= Krim kafein &Vit E

Krim D= Krim kafein&Vit C+Vit E

Jumlah kumulatif, persentase dan fluks aminofilin yang terpenetrasi dari sediaan krim, berdasarkan uji penetrasi dalam larutan penerima dapar fosfat pH 7,4 suhu 37°C selama 8 jam

Formu la	Jumlah kumulatif aminofilin yang terpenetrasi selama 8 jam per luas area membran ($\mu\text{g cm}^{-2}$)	Persentase aminofilin yang terpenetrasi (%)	Fluks aminofilin pada jam ke-8 ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)
Krim A	1059,82±3,83	7,36±0,03	132,48±0,48
Krim B	5060,22±36,19	35.14±0.25	632,53±4,52
Krim C	2646,16±6,87	18.38±0.05	330,77±0,86
Krim D	2604,49±21.08	18.09±0.15	325,56±2.63

Keterangan : Krim A= Krim aminofilin (blanko)

Krim B = Krim aminofilin&Vit C

Krim C = Krim aminofilin &Vit E

Krim D= Krim aminofilin&Vit C +Vit E

Kesimpulan

- Bentuk sediaan gel memberikan profil penetrasi kafein dan aminofilin yang paling tinggi, berturut-turut diikuti dengan krim dan salep
- AHA dapat meningkatkan penetrasi kafein dan aminofilin
- Vit C , Vit E dan kombinasinya dapat meningkatkan penetrasi kafein
- Tretinoin dapat meningkatkan penetrasi kafein



Terima Kasih



1. RUUI '08
2. PT Cognis
3. PT Kimia Farma

