

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <http://www.researchgate.net/publication/261437856>

# In Vitro Penetration Study and Physical Stability Testing of Cream, Ointment, and Gel Containing Curcumin from Turmeric (*Curcuma longa* L.)

ARTICLE · NOVEMBER 2011

---

READS

29

3 AUTHORS, INCLUDING:



[Raditya Iswandana](#)

University of Indonesia

6 PUBLICATIONS 0 CITATIONS

SEE PROFILE

## UJI PENETRASI SECARA IN VITRO DAN UJI STABILITAS FISIK SEDIAAN KRIM, SALEP, DAN GEL YANG MENGANDUNG KURKUMIN DARI KUNYIT (*Curcuma longa* L.)

### [*In Vitro* Penetration and Physical Stability Testing of Cream, Ointment, and Gel Containing Curcumin From Turmeric (*Curcuma longa* L.)]

Effionora Anwar<sup>1</sup>, Raditya Iswandana<sup>1</sup>, dan Abdul Mun'im<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Farmasi FMIPA-UI, Kampus UI Pondok Cina, Depok, Jawa Barat 16424

#### Abstrak

Kurkumin telah banyak digunakan secara topikal dan masih terus diteliti karena mempunyai aktivitas sebagai antioksidan dan antiinflamasi. Untuk mendapatkan efek yang optimal dari sediaan topikal, diupayakan zat berkhasiat terpenetrasi melalui lapisan kulit teratas. Oleh karena itu dibuat tiga bentuk sediaan guna membandingkan perbedaan jumlah kurkumin yang terpenetrasi, yaitu krim, salep, dan gel. Daya penetrasinya diuji secara *in vitro* dengan alat sel difusi Franz menggunakan membran abdomen tikus galur Sprague-Dawley. Jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dari salep, krim, dan gel berturut-turut adalah  $192,22 \pm 2,25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,  $69,18 \pm 2,79 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , dan  $32,26 \pm 4,63 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Jumlah kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan salep, krim, dan gel secara berturut-turut adalah  $0,53 \pm 0,01\%$ ,  $0,20 \pm 0,01\%$ , dan  $0,09 \pm 0,01\%$ . Uji stabilitas fisik melalui cycling test, uji mekanik yang diamati pada penyimpanan selama 8 minggu, pada suhu kamar, suhu hangat ( $40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ ), dan suhu dingin ( $4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ ). Dari ketiga sediaan dapat disimpulkan bahwa bentuk salep menunjukkan tingkat penetrasi dan fluks paling tinggi diikuti oleh krim dan gel. Ketiga sediaan menunjukkan kestabilan fisik di ketiga suhu dengan parameter kestabilan yaitu organoleptis, pH, diameter globul rata-rata, dan konsistensi.

**Kata kunci :** kurkumin, krim, salep, gel, penetrasi, sel difusi Franz, stabilitas fisik

#### Abstract

*Curcumin has been used and still being searched topically because it has antioxidant and antiinflammation activities. Basically, to get the optimum effect from topical preparation, drug should be penetrated through top skin layer. Therefore, three kinds of preparation were made to measure the total cumulative penetration of curcumin, i.e. cream, ointment, and gel. Penetration ability through skin was examined by in vitro Franz diffusion cell test using Sprague-Dawley rat abdomen skin as membrane diffusion. Total cumulative penetration of curcumin from ointment, cream, and gel preparations measured were  $192.22 \pm 2.25 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,  $69.18 \pm 2.79 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , and  $32.26 \pm 4.63 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , respectively. The percentage of penetrated curcumin from ointment, cream and gel preparations were  $0.53 \pm 0.01\%$ ,  $0.20 \pm 0.01\%$ , and  $0.09 \pm 0.01\%$ , respectively. Besides, stability test has also been done including cycling test, mechanical test, and the storage for eight weeks at room temperature, warm temperature ( $40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ ), and cold temperature ( $4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ ). The three dosage forms showed physical stability in the three temperatures, including organoleptic observation, pH, globule diameter, and consistency.*

**Keywords:** curcumin, cream, ointment, gel, penetration, Franz diffusion cell, physical stability

Naskah diterima tanggal 27 Juni 2011, disetujui untuk dimuat 6 Nopember 2011

Alamat korespondensi: E-mail: effionora@farmasi.ui.ac.id

#### PENDAHULUAN

Ramuan obat bahan alam dimiliki oleh setiap suku bangsa di Indonesia, dan secara turun temurun dimanfaatkan dalam upaya penanggulangan masalah kesehatan (1). Salah satu dari tanaman yang berkhasiat sebagai obat tersebut adalah *Curcuma longa* L. atau lebih dikenal sebagai kunyit. Salah satu kandungan zat aktif obat herbal yang berasal dari kunyit (*C. longa* L.) adalah kurkumin, mempunyai aktivitas sebagai antioksidan, anti-inflamasi, antiviral, antibakteri, antifungi, antidiabetes, antialergi, antiarthritis, Alzheimer's dan antikanker terhadap beberapa penyakit maligna, dan penyakit kronis lainnya (2). Kurkumin memiliki bioavailabilitas yang rendah jika diberikan secara oral karena metabolisme lintas pertama yang dialami oleh kurkumin dan juga karena terbentuknya metabolit turunan kurkumin metabolisme dalam saluran pencernaan. Untuk mengatasinya, Sharma et al. mengusulkan bahwa bioavailabilitas yang baik dari kurkumin kemungkinan dapat diperoleh dengan memberikannya secara topikal, berbentuk setengah padat atau semipadat (3). Salah satu cara untuk mendapatkan efek yang optimal dari sediaan semipadat adalah dengan penetrasi melalui lapisan kulit teratas sehingga efek farmakologinya

dapat dirasakan.

Salah satu faktor yang mempengaruhi penetrasi obat melalui kulit adalah profil pelepasan obat dari pembawanya, afinitas zat aktif terhadap pembawa, kelarutan zat aktif dalam pembawa, dan pH pembawa (4). Penelitian daya penetrasi dan pelepasan obat melalui kulit secara *in vitro* merupakan cara termudah dan hemat dalam mengarakterisasi absorpsi dan penetrasi obat melalui kulit. Hal tersebut diperlukan untuk pengembangan formula sediaan topikal agar diperoleh formula yang terbaik (5).

Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan daya penetrasi beberapa bentuk sediaan topikal (krim, salep, dan gel) yang mengandung kurkumin dari kunyit (*C. longa* L.) secara *in vitro* dan menguji kestabilan fisik dari ketiga bentuk sediaan tersebut.

#### METODE

##### Bahan

Ekstrak kurkumin 95% dari *Curcuma longa* L. (PT. Phytochemindo Reksa, Indonesia), standar kurkumin (Merck, Jerman), bahan-bahan basis krim, salep, dan gel.

Tikus betina galur Sprague-Dawley dengan berat ± 150 gram berumur 8-10 minggu (Institut Pertanian Bogor, Indonesia).

**Alat**

Sel difusi Franz dengan diameter 1,33 cm dan volume kompartemen reseptor 14 cm (Bengkel Gelas ITB, Indonesia), spektrofotometer UV-Vis (Jasco V-530, Jepang), pH-meter tipe 510 (Eutech Instrument, Singapura), penetrometer (Herzoo, Jerman).

Pembuatan sediaan krim, salep dan gel dan evaluasi fisik sediaan

Dosis yang digunakan dalam penelitian ini mengacu pada dosis yang telah diujicobakan secara klinis secara topikal yaitu sebesar 3,5-7,5% (6). Pada penelitian ini digunakan kurkumin 5% dalam krim, salep, dan gel, susunan formulanya dapat dilihat pada Tabel I. Evaluasi sediaan meliputi pengamatan organoleptis, pemeriksaan homogenitas, pengukuran pH, pemeriksaan konsistensi, pengukuran diameter globul rata-rata, uji stabilitas pada suhu hangat (40° ± 2°C), suhu kamar (± 28°C), dan suhu dingin (4° ± 2°C) selama 8 minggu dengan pengamatan tiap 2 minggu, *cycling test*, dan uji mekanik dilakukan terhadap masing-masing sediaan (Tabel 2)

**Uji Penetrasi Secara In vitro**

Uji penetrasi kurkumin dilakukan dengan menggunakan membran abdomen kulit tikus betina Sprague-Dawley usia 8 – 10 bulan dengan berat ± 150 gram. Kulit tikus yang digunakan tebalnya 0,6±0,1mm. Sel difusi Franz digunakan

untuk mengukur kemampuan kurkumin berdifusi ke dalam cairan tubuh, luas area sel difusi 1,39 cm<sup>2</sup> dan volume kompartemen 14 ml. Kompartemen reseptor diisi dengan larutan A-T-M (96,5% v/v dapar asetat, 0,5% v/v tween 80, dan 3% v/v metanol), dan dijaga suhunya sekitar 37 ± 0,5°C serta diaduk dengan pengaduk magnetik kecepatan 500 rpm. Pengukuran dilakukan pada menit ke-10, 30, 60, 90, 120, 180, 240, 300, 360, 420, 480, sampel diambil sebanyak 0,5 ml dari kompartemen reseptor menggunakan syringe dan segera digantikan dengan larutan A-T-M sejumlah volume yang sama. Setelah itu, sampel dimasukkan ke dalam labu tentukur 5,0 ml untuk krim, salep, dan gel. Kemudian dicukupkan volumenya dengan pelarut A-T-M yang digunakan. Sampel diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum dengan spektrofotometer UV-Vis. Percobaan dilakukan sebanyak tiga kali.dengan menghitung jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi per luas area difusi (µg/cm<sup>2</sup>), Kemudian dilakukan perhitungan fluks (kecepatan penetrasi tiap satuan waktu) obat berdasarkan hukum Fick

**HASIL DAN PEMBAHASAN**

**Pengujian Stabilitas Fisik**

Pengujian stabilitas fisik krim dilakukan pada 3 suhu yang berbeda yaitu suhu kamar (±28°C), suhu hangat (40° ± 2C), dan suhu dingin (4° ± 2C). Perbedaan suhu ini dilakukan dengan tujuan untuk membandingkan kestabilan fisik dari sediaan pada kondisi yang berbeda. Pengujian stabilitas dilakukan dengan melihat perubahan organoleptis, pH, diameter globul rata-rata setiap 2 minggu selama 8 minggu..

**Tabel I. Formula krim, salep, dan gel kurkumin**

Formula Krim	(gram)	Formula Salep	(gram)	Formula Gel	(gram)
Ekstrak kurkumin kunyit	25	Ekstrak kurkumin kunyit	25	Ekstrak kurkumin kunyit	25
Asamstearat	25	Adeps lanae	50	Karbomer	3,75
Setil alkohol	15	Propilen glikol	75	Propilen glikol	75
Isopropilmiristat	15	Alkohol 96%	25	Metilparaben	1
Trietanolamin	2	Vaselin kuning	ad. 500	Natrium hidroksida	1,5
Gliserilmonostearat	10			Metilselulosa	7,5
Propilenglikol	75			Alkohol 96%	25
Metilparaben	1			Aquadest	ad. 500
Propilparaben	0,5				
Butilhidroksitoluen	0,5				
Alkohol 96%	25				
Aquadest	ad. 500				

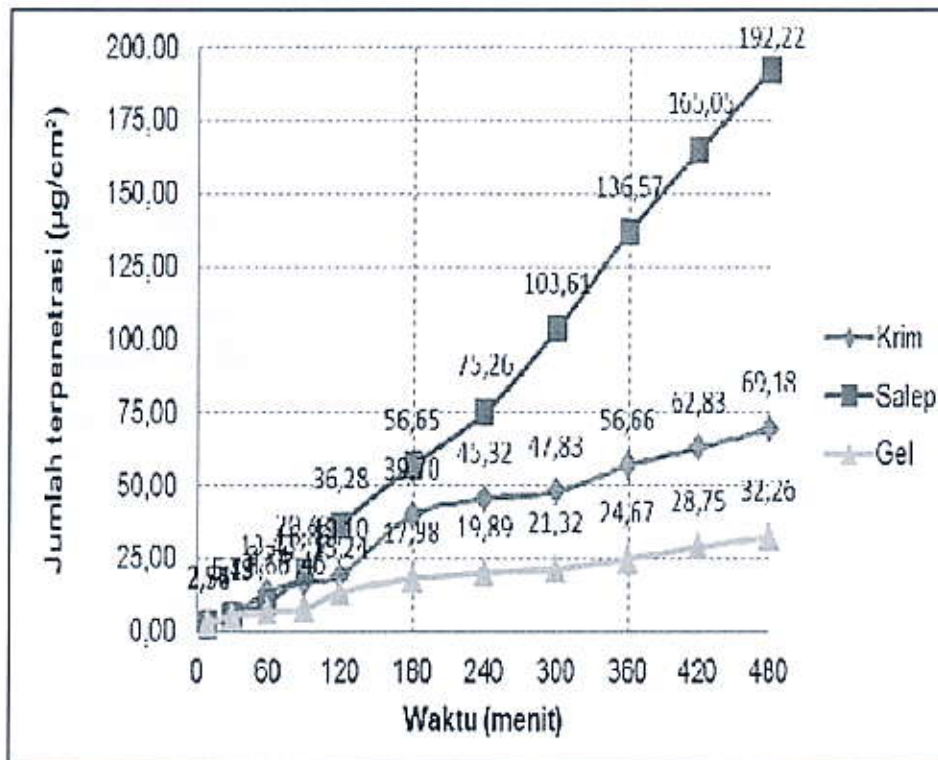
**Tabel II. Perlakuan evaluasi masing-masing sediaan**

Bentuk Sediaan	Jenis Evaluasi									
	a	b	c	d	e	f(1)	f(2)	f(3)	f(4)	f(5)
Krim	v	v	v	v	v	v	v	v	v	v
Salep	v	v	-	v	-	v	v	v	v	-
Gel	v	v	v	v	-	v	v	v	v	-

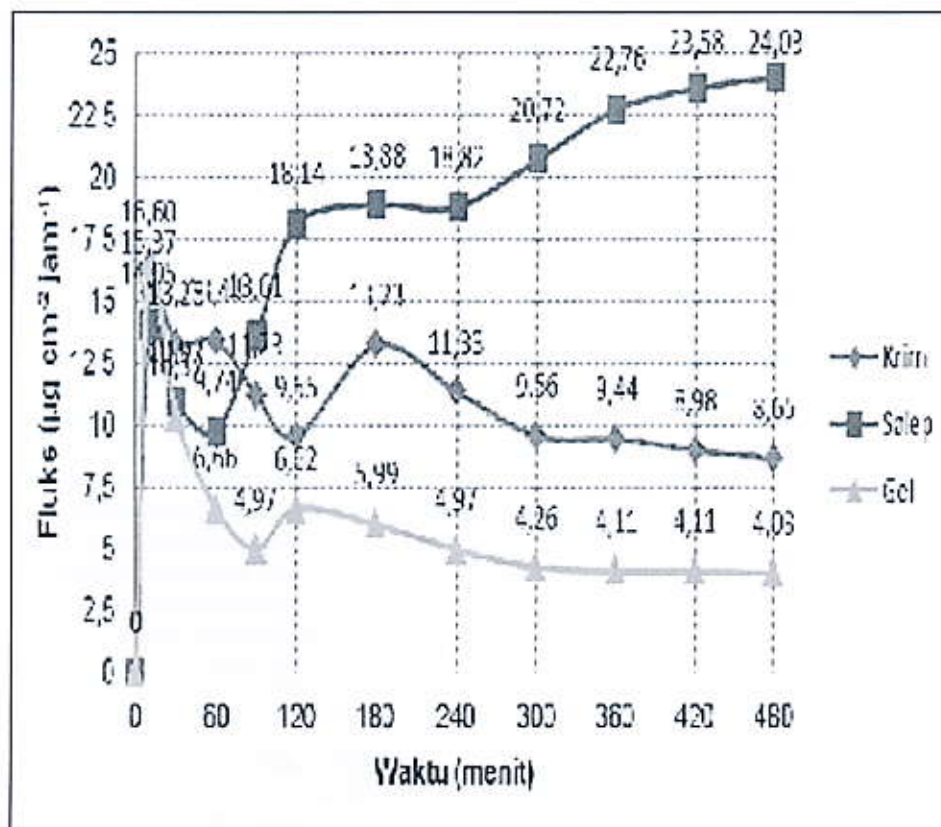
Keterangan: [(v) dilakukan; (-) tidak dilakukan]

- a. pengamatanorganoleptis
- b. pemeriksaanhomogenitas
- c. pengukuran pH
- d. pemeriksaankonsistensi
- e. pengukuran diameter globul rata-rata

- (1). Uji stabilitaspadasuhuhangat
- f(2). Uji stabilitaspadasuhukamar
- f(3). Ujistabilitaspadasuhudingin
- f(4). *Cycling test*
- f(5). Ujimekanik



Gambar 1. Profil jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dari sediaan krim salep, dan gel



Gambar 2. Profil fluks kurkumin tiap waktu pengambilan sampel dari sediaan krim, salep, dan gel

Uji mekanik dilakukan hanya terhadap sediaan krim saja, karena sediaan ini terdiri dari dua fase sehingga perlu diuji stabilitasnya. *Cycling test* dilakukan terhadap ketiga bentuk sediaan untuk membandingkan kondisi fisik sediaan dari sebelumnya. Ketiga bentuk sediaan, krim, salep, dan gel

yang disimpan pada suhu kamar, suhu hangat ( $40^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), dan suhu dingin ( $4^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$ ) selama 8 minggu dapat dinyatakan stabil secara fisik sesuai dengan persyaratan yang ditentukan oleh masing-masing jenis evaluasi (Tabel 2)

### Uji Penetrasi Secara *In vitro*

Dalam penelitian ini, dilakukan uji penetrasi secara *in vitro* dengan menggunakan sel difusi Franz. Pengujian dilakukan untuk mengetahui jumlah kurkumin yang dapat berpenetrasi melalui kulit selama interval waktu tertentu. Membran yang digunakan yaitu kulit bagian abdomen tikus betina dari galur Sprague-Dawley. Kulit hewan sering digunakan secara luas untuk menggantikan kulit manusia terutama karena kesulitan untuk mendapatkan kulit manusia, walaupun terdapat beberapa perbedaan antara keduanya. Alasan penggunaan kulit tikus sebagai membran karena cukup mudah didapat dan telah dilaporkan bahwa permeabilitas kulit tikus yang telah dicukur bulunya mirip dengan permeabilitas kulit manusia. Kulit manusia memiliki koefisien permeabilitas sebesar  $92,27 \text{ cm/jam} \times 10^5$ , sedangkan kulit tikus yang sudah dicukur bulunya memiliki koefisien permeabilitas sebesar  $103,08 \text{ cm/jam} \times 10^5$  (7)

Rambut tikus dicukur terlebih dahulu karena dikhawatirkan bahan kimia yang diaplikasikan dapat menempel pada keratin rambut sehingga akan mengurangi jumlah zat aktif yang akan mencapai stratum korneum (8). Rambut tikus dicukur dengan hati-hati agar kulit tidak terluka karena kulit yang luka akan berpengaruh pada penetrasi zat aktif. Lemak subkutan harus dihilangkan terlebih dahulu agar tidak mengganggu penetrasi kurkumin masuk ke dalam kulit. Kulit dapat disimpan dalam lemari pendingin sebelum digunakan tetapi sebaiknya digunakan kulit yang masih segar, kulit dapat digunakan dalam rentang waktu tidak lebih dari 24 jam. Selanjutnya kulit dihidrasi dengan menggunakan larutan medium A-T-M dengan tujuan untuk mengembalikan kulit ke kondisi semula sebelum disimpan dalam lemari pendingin (7). Hal penting lainnya yang perlu diperhatikan adalah zat aktif dalam hal ini kurkumin harus larut dalam cairan kompartemen reseptor yang digunakan. Ke dalam cairan reseptor juga dapat ditambahkan zat pensolubilisasi untuk zat-zat yang sukar larut dalam cairan reseptornya (8). Contoh cairan reseptor lainnya antara lain etanol, air, serum albumin, dan lainnya. Larutan A-T-M (96,5% v/v dapar asetat, 0,5% v/v tween 80, dan 3% v/v metanol) merupakan cairan reseptor digunakan dalam penelitian ini agar kurkumin dapat larut dalam cairan kompartemen, di samping itu dapar asetat dipilih sebagai simulasi kondisi pH kulit manusia 5,5. Pengadukan pada kompartemen reseptor berfungsi untuk homogenisasi yang dapat mempercepat proses pelarutan zat yang terpenetrasi (8). Pengadukan dilakukan dengan menggunakan pengaduk magnetik dengan kecepatan konstan. Suhu dijaga dengan menggunakan water jacket pada  $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$  dengan menggunakan air yang dialirkan dari termostat. Suhu  $37^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$  ini menggambarkan suhu tubuh manusia. Suhu harus tetap dijaga karena suhu juga berpengaruh pada banyaknya zat aktif yang dapat terdifusi masuk ke dalam kulit. Semakin tinggi suhu, maka akan semakin banyak zat aktif yang larut dalam kompartemen reseptor sehingga nilai serapan yang diukur akan semakin besar (9). Membran harus kontak dengan cairan reseptor agar sediaan yang diaplikasikan pada membran dapat berpenetrasi langsung menembus kulit menuju cairan reseptor

Banyak hal-hal secara teknis yang harus diperhatikan dalam uji penetrasi, karena kurkumin dapat terurainya oleh

cahaya, sehingga selama proses sampel dilindungi dari cahaya. Kecepatan pengadukan dan pengambilan sampel juga dapat mempengaruhi hasil uji penetrasi. Makin besar kecepatan pengadukan maka obat dalam kompartemen reseptor akan menjadi semakin homogen sehingga diusahakan menggunakan kecepatan yang sama yaitu 500 rpm pada setiap perlakuan. Adanya variasi dalam ketebalan kulit dapat juga memberikan hasil yang berbeda tetapi sedapat mungkin diusahakan ketebalan kulit yang digunakan kurang lebih sama yaitu sekitar 0,6 mm

Hasil uji penetrasi menunjukkan jumlah kurkumin yang terpenetrasi terbanyak pada sediaan salep, berikutnya adalah krim, sedangkan yang terkecil adalah sediaan gel dengan jumlah kurkumin yang terpenetrasi selama 8 jam, (Tabel 3). Berdasarkan jumlah kurkumin yang terpenetrasi dapat dihitung persentase Fluks yaitu jumlah kurkumin yang terpenetrasi per satuan luas (Tabel 3). Salah satu faktor yang mempengaruhi penetrasi melalui membran adalah harga koefisien partisi obat yang tergantung dari kelarutannya dalam minyak dan air. Dalam hal ini, kurkumin memiliki kelarutan yang baik pada minyak, sehingga basis salep yang memiliki kandungan minyak paling tinggi di antara semua sediaan dapat membuat kurkumin yang terlarut lebih banyak dan memudahkan penetrasi kurkumin dari salep. Di samping itu, penetrasi melintasi stratum korneum dapat terjadi karena adanya proses difusi. Dalam hal ini proses penetrasi terjadi lebih banyak melalui absorpsi transepidermal jalur transelular yang berarti jalur melalui protein di dalam sel dan melewati daerah yang kaya akan lipid. Hal ini dimungkinkan karena kurkumin memiliki kelarutan yang baik dalam minyak sehingga akan memudahkan proses penetrasi bila melalui jalur tersebut (10).

Krim mengandung fase minyak sebagai fase dalam dan fase air sebagai fase luar. Fase minyak akan membantu melarutkan kurkumin. Namun, penetrasi kurkumin dan fluks dari sediaan krim lebih kecil dibandingkan salep. Hal ini disebabkan adanya fase air dalam basis krim yang mempengaruhi tingkat kelarutan kurkumin dibandingkan salep yang kandungan minyaknya lebih tinggi sehingga penetrasi juga menjadi lebih tinggi (Gambar 1 dan 2).

Pada gel diamati jumlah kumulatif kurkumin yang terpenetrasi dan kecepatan penetrasi yang terkecil. Hal ini disebabkan karena penyusun utama dari sediaan gel adalah air sedangkan kurkumin tidak larut dalam air sehingga tidak dapat membantu kelarutan. Kurkumin pada sediaan gel umumnya hanya terdispersi secara merata, hal inilah yang menyebabkan penetrasi kurkumin dari sediaan gel paling kecil dibandingkan bentuk sediaan lainnya (Gambar 1 dan 2)

### KESIMPULAN

Berdasarkan hasil uji penetrasi secara *in vitro* yang dilakukan selama 8 jam dengan alat sel difusi Franz menggunakan membran abdomen tikus galur Sprague-Dawley, dapat disimpulkan bahwa sediaan kurkumin dalam bentuk salep pada penelitian ini menunjukkan hasil penetrasi dan fluks tertinggi dibandingkan dengan krim dan gel.

Ketiga bentuk sediaan baik krim, salep, dan gel yang disimpan pada suhu kamar ( $\pm 28^\circ\text{C}$ ), suhu hangat ( $40^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ ), dan suhu dingin ( $4^\circ \pm 2^\circ\text{C}$ ) selama 8 minggu dapat dinyatakan stabil secara fisik

DAFTAR RUJUKAN

1. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1989. *Monografi Ekstrak Tumbuhan Indonesia*. Vol. 1: 77-79.
2. Bharat B, Aggarwal C, Sundaram N, Malani, dan Ichikawa H. 2006. *Curcumin: The Indian Solid Gold*. ETO: 1-5.
3. Sharma RA, Gescher AJ, dan Steward WP. 2005. Curcumin: The Story So Far. United Kingdom: *Eur. J. Cancer* 41(13):1955-1968
4. Syamsuhidayat SS dan Hutapea JR. 1991. *Inventaris Tanaman Obat Indonesia*, Jilid I Jakarta: Departemen Kesehatan RI Badan Penelitian dan Pengembangan Kesehatan Indonesia.
5. Witt K dan Bucks D. 2003. Studying *In vitro* Skin Penetration and Drug Release to Optimize Dermatological Formulations, Dalam: *Pharmaceutical Technology*. New York: Anvanstar Communication Inc.
6. Crandall WT. 2005. *Method For Topical Treatment of Carpal Tunnel Syndrome*. United States of America.
7. Wester RC dan Maibach HI. 1990. *In vitro* Testing of Topical Pharmaceutical Formulations. Dalam: *Topical Drug Delivery Formulations*. New York: Marcel Dekker Inc: 215
8. Angel. 2008. *Pengaruh Natrium Askorbat dan Tokoferol Asetat Terhadap Penetrasi Kafein Dalam Sediaan Krim Antiselulit Secara In vitro Dengan Menggunakan Sel Difusi Franz*. Skripsi Sarjana Farmasi. FMIPA UI: 7, 13, 25.
9. Ansel HC. 1989. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*, Edisi 4. Terjemahan dari *Introduction to Pharmaceutical Dosage Form*, oleh Farida Ibrahim, UI Press: 314, 492.
10. Walters KA dan Jonathan H. 1993. *Pharmaceutical Skin Penetration Enhancement*. New York: Marcel Dekker Inc: 335-361