



Absorbsi dan Teori Difusi melalui Kulit

Muhammad Fariez Kurniawan



UMY

Universitas
Muhammadiyah
Yogyakarta

Muda mendunia
www.umy.ac.id



Difusi merupakan proses perpindahan massa suatu molekul zat yang bergerak secara acak dan berkaitan dengan gradien konsentrasi zat. Proses difusi obat melalui membran kulit sesuai dengan Hukum Fick I

$$J = dM/S.dt$$

J = Fluks

M = Material yang mengalir melalui membran (gram)

S = Luas permukaan membran (cm²)



Parameter Difusi

1. *Flux*
2. Permeabilitas
3. Koefisien difusi
4. *Lag time*



UMY

Universitas
Muhammadiyah
Yogyakarta

Muda mendunia
www.umy.ac.id



Flux

Parameter *flux* menggambarkan kecepatan dan jumlah zat melalui suatu bidang dengan luas 1 cm^2 per satuan waktu. Nilai *flux* dikalkulasikan dari nilai *slope* hasil regresi linier hubungan antara waktu (t) vs jumlah obat per satuan luas permukaan membran ($M/F_k/A$). Semakin besar nilai *flux* maka kecepatan penetrasi obat dalam menembus lapisan kulit akan semakin besar



UMY

Universitas
Muhammadiyah
Yogyakarta

Muda mendunia
www.umy.ac.id



Permeabilitas

Parameter permeabilitas digunakan untuk menunjukkan kemampuan dari suatu membran untuk dapat dilewati suatu obat. Semakin besar nilai permeabilitas akan meningkatkan penetrasi obat dalam menembus lapisan kulit. Nilai permeabilitas diperoleh dari hasil pembagian antara nilai *flux* dengan konsentrasi zat aktif.

Nilai permeabilitas sebanding dengan nilai *flux*. Semakin besar nilai *flux* maka nilai permeabilitas juga akan semakin besar, karena berdasarkan persamaan nilai koefisien permeabilitas adalah harga $flux/C_p$



UMY

Universitas
Muhammadiyah
Yogyakarta

Muda mendunia
www.umy.ac.id



Koefisien difusi

Parameter koefisien difusi (D) digunakan untuk menggambarkan jumlah obat yang terdifusi dalam satuan luas membran per satuan waktu. Semakin besar nilai koefisien difusi maka jumlah obat yang masuk dan berpenetrasi menembus kulit akan semakin meningkat. Nilai koefisien difusi diperoleh dari hasil pembagian antara nilai kuadrat tebal membran (h^2) dengan $6tL$ (*Lag time*)



Lag time

Parameter *lag time* menunjukkan waktu yang dibutuhkan obat untuk menembus membran sehingga dapat mencapai kompartemen reseptor. Nilai *lag time* merupakan nilai “X” hasil dari persamaan regresi linier hubungan antara waktu (t) vs jumlah obat per satuan luas permukaan membran (MF_k/A) pada saat “Y”(Respon) = 0. Semakin besar nilai *lag time* maka penetrasi obat dalam menembus lapisan kulit akan semakin kecil, dan sebaliknya semakin kecil nilai *lag time* maka penetrasi obat dalam menembus lapisan kulit akan semakin besar



Enhancer Penghantar Obat

Enhancer tipe ini berbeda dengan *enhancer* tipe kimia dan fisika, di mana pada tipe ini peningkatan penetrasi tidak akan mengubah fungsi dari stratum korneum. Metode ini berdasarkan pada seleksi jenis obat, partikel, prodrug dan potensi kimia pada obat. Interaksi antara *enhancer* dengan stratum korneum dan pengembangan dari hubungan struktur aktivitas untuk *enhancer* akan menjadikan *enhancer* tipe ini mempunyai karakteristik yang optimal dan toksisitas minimal



Mekanisme kerja *enhancer* penghantar obat

- a. Melarutkan komponen jaringan kulit
- b. Adanya interaksi antara *enhancer* dengan lipid interseluler, sehingga akan mengganggu struktur lipid lamellar dan pada akhirnya akan meningkatkan difusi obat menembus lapisan lipid
- c. Interaksi antara *enhancer* dengan protein intraseluler untuk meningkatkan permeasi obat menembus lapisan korneosit.
- d. Meningkatkan kemampuan partisi obat, kosolven atau *co-enhancer* terhadap startum korneum



Berdasarkan prinsip partisi lipid-protein *enhancer* dapat dibagi menjadi beberapa macam yaitu :

1. Mengganggu lapisan lipid

Enhancer golongan ini akan merubah struktur dari lapisan lemak stratum korneum dan akan membuat obat mudah menembusnya. Misalnya : azone, terpenoid, asam lemak, DMSO dan alkohol.

2. Modifikasi protein

Enhancer golongan ini akan berinteraksi dengan keratin pada korneosit dan akan membuka kerapatan dari lapisan protein dan membuatnya lebih permeabel, misalnya : surfaktan ionik dan DMSO

3. Menaikkan kemampuan partisi

Beberapa pelarut memiliki kemampuan untuk melarutkan lapisan polar dan non polar stratum korneum sehingga meningkatkan permeabilitas obat, kosolven, maupun *co-enhancer*. Misalnya : etanol



Uji Transport Emulgel Minyak Atsiri Bunga Cengkeh dengan Penambahan Enhancer Propilen Glikol dan Asam Oleat

Muhammad Fariez Kurniawan¹, Nining Sugihartini², dan Tedjo Yuwono²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Muhammadiyah Yogyakarta
²Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan, Yogyakarta

Korespondensi: Muhammad Fariez Kurniawan
 Email: muhammadfariez@yahoo.co.id

Submitted : 26-11-2018, Revised : 27-01-2019, Accepted : 29-03-2019

ABSTRAK: Kuncup bunga cengkeh mengandung senyawa eugenol yang merupakan minyak atsiri yang terbukti sebagai antiinflamasi. Untuk mendapatkan efek antiinflamasi yang optimal diperlukan suatu rancangan formulasi sediaan topikal berupa emulgel minyak atsiri bunga cengkeh (MABC) dengan penambahan enhancer kombinasi propilen glikol (PG) dan asam oleat (AO) yang dapat meningkatkan kemampuan eugenol dalam menembus lapisan kulit sehingga didapatkan daya antiinflamasi yang optimal dengan metode Simplex Lattice Design (SLD). Diformulasikan 3 formula emulgel dengan perbandingan PG dan AO dalam emulgel: 100%-0% (F1); 50%-50% (F2); dan 0%-100% (F3). Masing-masing formula dilakukan uji transport dengan alat uji difusi tegak Franz menggunakan media kulit punggung mencit dan ditetapkan kadarnya menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) serta diukur parameter uji transport yang meliputi daya permeabilitas, flux, koefisien difusi dan lag time. Data yang diperoleh dianalisis menggunakan metode SLD. Analisis data yang diperoleh menunjukkan adanya peningkatan pada parameter flux, permeabilitas, dan koefisien difusi serta penurunan pada lag time secara signifikan pada emulgel dengan enhancer dibandingkan emulgel tanpa penambahan enhancer propilen glikol dan asam oleat. Diperoleh formulasi optimum emulgel MABC dengan penambahan 100% enhancer propilen glikol sebagai formula yang mempunyai parameter flux, permeabilitas, koefisien difusi, dan lag time paling baik dan nilai enhancement ratio 1,05 - 1,94.

Kata kunci: emulgel; enhancer; propilen glikol; asam oleat; Simplex Lattice Design

ABSTRACT: Clove contains eugenol, an essential oil compound, which has been proven to be anti-inflammatory agent. To obtain the optimal anti-inflammatory effect, a topical formulation design is needed in the form of clove oil emulgel with the addition of a combination of propylene glycol (PG) and oleic acid (OA) enhancers. These compounds are able to increase the ability of eugenol to penetrate the skin layer. Clove oil was formulated into 3 emulgel formulas with the addition of PG and OA in the ratio of: 100%-0% (F1); 50%-50% (F2); and 0%-100% (F3), respectively. Each formula was tested by a transport test using Franz diffusion test using media skin of mice back and the concentration was determined using High Performance Liquid Chromatography (HPLC) and measured transport test parameters including permeability, flux, diffusion coefficient, and lag time. The data obtained were analyzed using the Simplex Lattice Design (SLD) method. The result showed a significant increase in flux parameters, permeability, and diffusion coefficients and also a significant decrease in the lag time at the emulgel with enhancer, compared to the emulgel without the addition of enhancers. The optimum emulgel formulation was obtained by adding 100% propylene glycol enhancer as a formula that has the best flux parameters, permeability, diffusion coefficient, and lag time and enhancement ratio value of 1.05 - 1.94.

Keywords: emulgel; enhancer; propylene glycol; oleic acid; Simplex Lattice Design

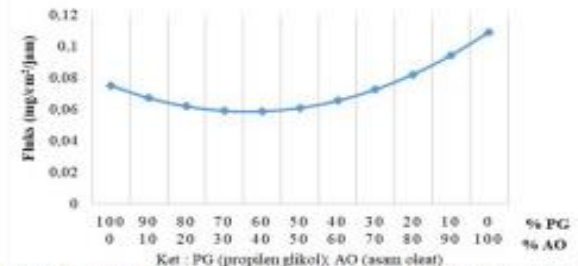
Tabel 2. Hasil uji transport eugenol antar formula

Parameter Uji Transport	Formula			
	I	II	III	IV
Flux (mg/cm ² /jam)	0,0752 ± 0,0014	0,0610 ± 0,0018	0,1090 ± 0,0025	0,0568 ± 0,0024
Lag time (jam)	1,46 ± 0,06	2,43 ± 0,05	2,68 ± 0,01	2,83 ± 0,01
Permeabilitas (cm/detik)	2,08x10 ⁻⁷ ± 4,06x10 ⁻⁸	1,69x10 ⁻⁷ ± 5,13x10 ⁻⁸	3,02x10 ⁻⁷ ± 7,17x10 ⁻⁸	1,57x10 ⁻⁷ ± 6,83x10 ⁻⁸
Koefisien difusi (cm ² /detik)	2,20x10 ⁻⁴ ± 9,49x10 ⁻⁵	1,32x10 ⁻⁴ ± 3,50x10 ⁻⁵	1,20x10 ⁻⁴ ± 6,75x10 ⁻⁵	1,13x10 ⁻⁴ ± 3,60x10 ⁻⁵

Tabel 3. Nilai ER uji transport eugenol antar enhancer

Enhancer	ER Flux	ER Lag Time	ER Permeabilitas	ER Koefisien Difusi
100% propilen glikol	1,32	1,93	1,32	1,94
50% propilen glikol, 50% asam oleat	1,07	1,16	1,07	1,16
100% asam oleat	1,91	1,05	1,92	1,06

ER: perbandingan antara nilai parameter uji transport enhancer dengan tanpa enhancer



Gambar 1. Grafik hubungan antara komposisi enhancer propilen glikol dan asam oleat terhadap nilai flux

signa komposisi optimum berdasarkan nilai flux adalah formula III yang mempunyai komposisi enhancer 100% asam oleat. Grafik hubungan antara komposisi enhancer propilen glikol dan asam oleat dalam emulgel MABC terhadap nilai flux disajikan pada gambar 1.

Parameter lag time menunjukkan waktu yang dibutuhkan obat untuk menembus membran sehingga dapat mencapai kompartemen reseptor. Semakin besar nilai lag time maka penetrasi

obat dalam menembus lapisan kulit akan semakin kecil, dan sebaliknya semakin kecil nilai lag time maka penetrasi obat dalam menembus lapisan kulit akan semakin besar (17). Berdasarkan hasil penelitian, perbandingan nilai lag time F1 (1,46 jam) < FII (2,43 jam) < FIII (2,68 jam) < F tanpa enhancer (2,83 jam). Berdasarkan perhitungan Simplex Lattice Design komposisi formula dengan nilai lag time paling kecil adalah F1 yang mengandung komposisi enhancer 100% propilen

