

**KARAKTERISASI PRONIOSOM IBUPROFEN - SPAN 60 -
KOLESTEROL YANG DIBUAT DENGAN PELARUT ETANOL 96%
DAN FASE AIR DAPAR FOSFAT pH 6,0**

Anietta Indri¹, Tutiek Purwanti^{1*}, Tristiana Erawati¹

¹Departemen Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga, Surabaya

*Corresponding author : tutiek_purwanti@yahoo.com

ABSTRACT

The purpose of this research was to determine characterization of proniosome ibuprofen - Span 60 - cholesterol with molar ratio of 2:1:0,75 ; 2:1:1 ; and 2:1:1,25 for formula I,II,and III respectively using ethanol 96% as a solvent and phosphate buffer pH 6,0 as an aqueous phase. Evaluations of each formula were included organoleptics, morphology of proniosome, form of niosome,diameter size of niosome, and percentage of drug entrapment. The result showed that the proniosome had a semisolid liquid crystal gel structure of its morfology, niosome had a white spherical form in nano diameter size. Drug entrapment were 91,27±0,57% for formula I, 90,31±1,39 % for formula II, and 89,11±1,53% for formula III. The result was analyzed by statistical program using One Way Anova at degree of confident 95% ($\alpha = 0,05$). Research result showed that there was no significant relation between increasing number of cholesterol concentration and percentage of drug entrapment.

Keywords : Proniosome, ibuprofen, Span 60, drug entrapment

ABSTRAK

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk menentukan karakteristik dari proniosom ibuprofen-span 60-kolesterol dengan perbandingan molar 2:1:0,75 ; 2:1:1 ; dan 2:1:1,25 untuk formula I,formula II,dan formula III dengan pelarut etanol 96% dan fase air dapar fosfat pH 6,0. Evaluasi dari tiap formula yaitu organoleptis,morfologi proniosom,bentuk niosom,ukuran diameter niosom,dan persen efisiensi penjebakan. Hasil pengamatan menunjukkan bahwa morfologi proniosom memiliki struktur *semisolid liquid crystal gel* , niosom memiliki bentuk yang sferis dengan ukuran diameter nano. Efisiensi penjebakan sebesar 91,27±0,57% untuk formula I, 90,31±1,39 % untuk formula II, and 89,11±1,53% untuk formula III. Hasil pengamatan dianalisis dengan program statistik

menggunakan teknik *One Way Anova* dengan derajat kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$). Hasil penelitian menunjukkan bahwa tidak ada pengaruh antara kenaikan kadar kolesterol dengan persen efisiensi pengebakan.

Kata kunci : proniosom, ibuprofen, span 60, efisiensi pengebakan

PENDAHULUAN

Ibuprofen merupakan obat golongan NSAID (*Non Steroid Anti Inflammatory Drug*) yang memiliki aktifitas sebagai analgesik dan antiinflamasi. Obat ini merupakan NSAID yang poten. Namun, ibuprofen menimbulkan beberapa masalah bila digunakan terapi peroral. Ibuprofen dapat menimbulkan efek samping pada lambung seperti tukak peptik dan pendarahan serius pada saluran pencernaan hingga timbul masalah pada ginjal dan liver. Sehingga untuk mengatasi berbagai masalah tersebut, dibuatlah alternatif terapi yaitu melalui rute transdermal dalam bentuk sediaan topikal.

Bahan obat dapat yang formulasikan dalam bentuk sediaan topikal harus dapat terlarut dan berada dalam bentuk molekulernya. Namun, faktanya ibuprofen merupakan bahan obat yang praktis tidak larut air dan hal ini dapat berpe-

ngaruh terhadap pelepasannya sehingga dikhawatirkan efek obat menjadi tidak optimal. Sementara yang diharapkan adalah sediaan ibuprofen yang dapat memberikan efek cepat dan dapat berlangsung lama Untuk mengatasi hal tersebut, dibuat suatu modifikasi dalam sistem penghantaran obat berupa sistem proniosom. Sistem proniosom akan mengebak ibuprofen di dalam vesikel yang terbentuk dari surfaktan sehingga akan meningkatkan jumlah ibuprofen yang terlarut. Proniosom merupakan sistem penghantaran berbasis surfaktan non ionik, yang bila dihidrasi akan segera membentuk sistem dispersi niosom. Proniosom ada dalam dua bentuk yakni *semisolid liquid crystal gel* dan *dry granular powder*, tergantung pada proses pembuatannya. Pada penelitian ini proniosom semisolid (*liquid crystal gel*) dibuat dengan *coacervation method*.

Karakteristik sistem vesikel proniosom gel antara lain dipengaruhi oleh jenis dan jumlah komponen dari surfaktan dan kolesterol. Pada penelitian ini dibuat ibuprofen dalam sistem proniosom dengan komposisi molar span 60-ibuprofen-kolesterol 2:1:0,75 ; 2:1:1; dan 2:1:1,25 dengan pelarut etanol 96% dan fase air dapar fosfat pH 6,0. Kolesterol dapat mempengaruhi stabilitas dan permeabilitas dari sistem vesikel serta memiliki pengaruh terhadap besarnya efisiensi penjebakan, sehingga dari ketiga formula yang berbeda kadar kolesterolnya akan menghasilkan proniosom ibuprofen dengan karakteristik yang berbeda.

Karakteristik proniosom ibuprofen yang diharapkan adalah mempunyai ukuran yang kecil dan seragam, bentuknya sferis, jumlah bahan obat yang terlarut dalam vesikel menjadi lebih banyak dengan persen efisiensi penjebakan besar.

METODE PENELITIAN

Bahan. ibuprofen (Shasun Chemicals and Drugs Ltd.,India), Span 60 (PT.Sigma), kolesterol (PT.Sigma), etanol 96% (E.Merck), dan aquades

(PT. Brataco). $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ (E. Merck), dan Na_2HPO_4 (E. Merck).

Alat. neraca analitik CHYO JP-160, alat uji suhu lebur *Differential Thermal Analysis* (DTA) SP 900 *Thermal System Mettler Toledo* SP 85, IR JASCO FT/IR-5300, Hettich zentrifugen D-78532 Tuttlingen, mikroskop optik, *Scanning Electron Microscopy FEI INSPECT* S50, pH meter Schott Glass Mainz tipe CG 842, DelsaTM Nano, *Double Beam Spectrophotometer* UV-1800 Shimadzu, membran filter Whatman[®] 0,45 μm no. katalog 7140104, *hot-plate*, dan alat-alat gelas.

Pembuatan Proniosom. Proniosom dibuat dengan metode *Coacervation Phase Separation* dengan perbandingan molar ibuprofen : Span 60 : kolesterol = 2:1:0,75 ; 2:1:1 ; dan 2:1:1,25. Komposisi bahan-bahan setiap formula dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Komposisi proniosom

Bahan	Formula I		Formula II		Formula III	
	Mo-lar	Jml	Mo-lar	Jml	Mo-lar	Jml
Ibuprofen	2	200 mg	2	200 mg	2	200 mg
Span 60	1	200 mg	1	200 mg	1	200 mg
Kolesterol	0,75	150 mg	1	200 mg	1,25	250 mg
Dapar Fosfat pH 6	-	140 µL	-	160 µL	-	180 µL
Etanol 96%	-	175 µL	-	200 µL	-	225 µL

Cara pembuatannya yaitu ditimbang ibuprofen, Span 60, dan kolesterol sebanyak berat yang ditentukan kemudian dimasukkan ke dalam vial yang bersih dan kering. Etanol 96 % ditambahkan ke dalam beaker glass yang berisi campuran bahan kemudian masukkan *magnetic stirrer*. Vial ditutup untuk mencegah penguapan solven. Kemudian panaskan di atas *hotplate* hingga bahan mulai melebur pada suhu 50-60°C. Nyalakan stirer dengan kecepatan 300 rpm saat suhu mencapai 50°C. Diaduk hingga semua bahan terlarut. Kemudian tambahkan dapar fosfat pH 6,0 sambil tetap dipanaskan pada *hotplate* lalu diaduk kembali selama 5 menit sampai larutan homogen

kemudian dibiarkan menjadi dingin hingga terbentuk proniosom.

Pemeriksaan Organoleptis.

Dilakukan secara visual meliputi warna, bau, tekstur, dan konsistensi.

Formula	Pengamatan			
	Tekstur	Konsistensi	Warna	Bau
I	Lembut	Lunak	Putih	Sedikit bau
II	Lembut	Lunak	Putih	Bau etanol
III	Lembut	Lunak	Putih	Sedikit bau etanol

Pemeriksaan Morfologi Proniosom.

Dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik. Cara preparasinya adalah sejumlah proniosom diletakkan di atas *object glass* lalu diamati dengan mikroskop optik.

Pemeriksaan Morfologi Niosom.

Pengamatan bentuk niosom menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscopy*). Cara preparasi niosom untuk diamati dengan mikroskop optik adalah sejumlah proniosom dioleskan pada *object glass* kemudian ditetesi dengan dapar fosfat pH 6,0 secukupnya. Dispersi yang terbentuk diamati di bawah mikroskop optik dengan perbesaran 1000x.

Sedangkan cara preparasi untuk diamati dengan SEM adalah 0,05 gram proniosom dihidrasi dengan dapar fosfat pH 6,0 kemudian disonikasi selama 20 menit . niosom yang terbentuk didispersikan dalam basis gel HPC-M dengan perbandingan 1:1. Residu dioleskan tipis pada object glass kemudian dikeringkan . Sampel yang telah kering kemudian dioleskan holder (stub). Selanjutnya holder tersebut dimasukkan ke dalam *specimen chamber* pada instrumen SEM untuk dilakukan pengamatan dan pemotretan.

Pemeriksaan Ukuran Niosom. Ukuran partikel niosom diukur dengan menggunakan Delsa TM Nano . Preparasi dilakukan dengan cara sebanyak 0,05 gram proniosom dihidrasi dengan dapar fosfat pH 6,0 sebanyak 5,0 mL kemudian disonikasi selama 20 menit. Kemudian suspensi dimasukkan ke dalam kuvet kemudian dilakukan penentuan ukuran dengan menggunakan alat Delsa TM Nano.

Penentuan Efisiensi Penjebakan. Proniosom sejumlah 0,1 gram didispersikan dalam Dapar Fosfat pH 6,0 ad 10,0 mL kemudian disonikasi selama 10 menit sehingga terbentuk suspensi niosom. Suspensi disentrifugasi pada 12000 rpm selama 45 menit pada suhu 5⁰C. Supernatan diambil sebanyak 1,0 mL kemudian diencerkan dengan dapar fosfat pH 6,0 ad 25,0 mL dalam labu ukur. Kemudian dari hasil pengenceran diambil 1,0 mL dan diencerkan kembali dengan dapar fosfat pH 6,0 ad 10,0 mL kocok ad homogen. Selanjutnya kadar ditentukan secara

spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum ibuprofen.

% Efisiensi penjebakan =

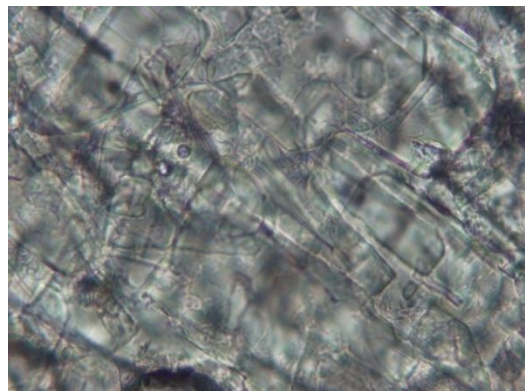
$$\frac{[1-(\text{kadar obat yang tidak terjebak})] \times 100\%}{\text{kadar obat total}}$$

HASIL DAN PEMBAHASAN

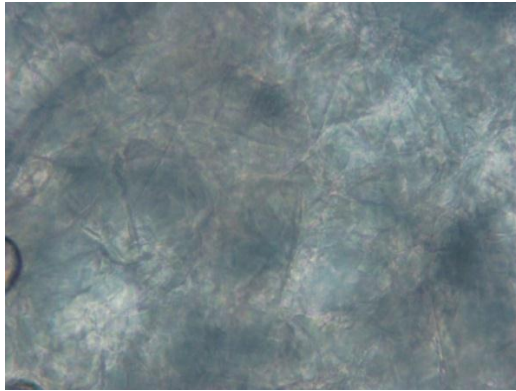
Hasil pemeriksaan organoleptis proniosom ibuprofen dapat dilihat pada tabel II.

Pengamatan tekstur, warna, dan konsistensi terhadap ketiga formula menunjukkan hasil yang sama, yaitu memiliki tekstur lembut, warna putih, konsistensi lunak dan berbau etanol.

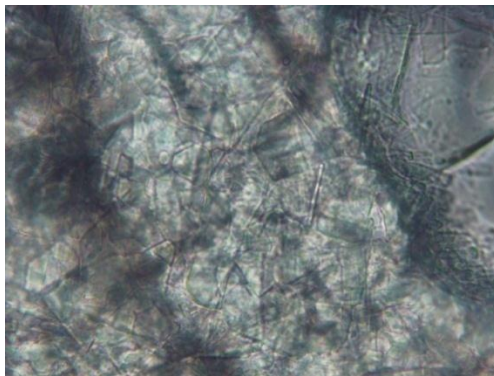
Pengamatan bentuk morfologi proniosom dapat dilihat pada gambar 1,2,dan 3.



Gambar 1. Hasil foto proniosom formula I perbesaran 1000x



Gambar 2. Hasil foto proniosom formula II perbesaran 1000x

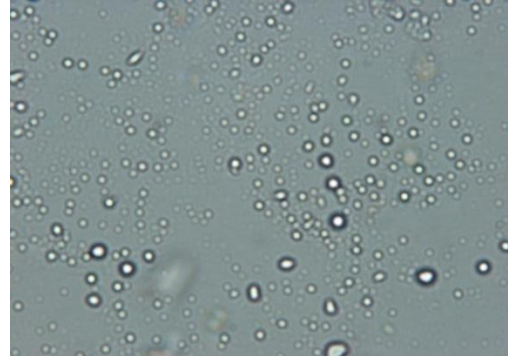


Gambar 3. Hasil foto proniosom formula III perbesaran 1000x

Berdasarkan hasil pengamatan, tampak adanya bentukan *liquid crystal gel* pada tiga formula proniosom.

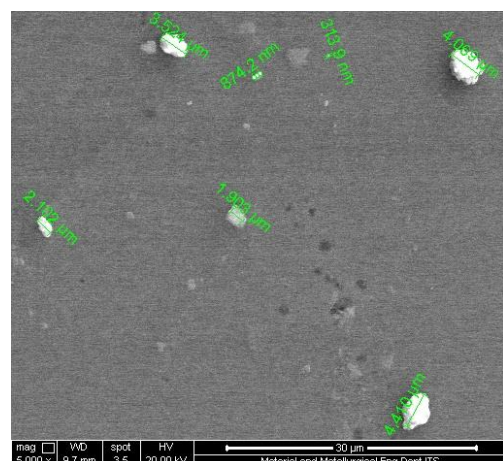
Pengamatan bentuk niosom pada tahap awal dilakukan dengan menggunakan mikroskop optik untuk mendeteksi adanya bentukan niosom sebelum diamati dengan SEM (*Scanning Electron Microscopy*). Pada pengamatan menggunakan mikroskop optik perbesaran 1000x tampak bentukan niosom berupa

bulatan-bulatan kecil berwarna putih terang seperti pada gambar 4.

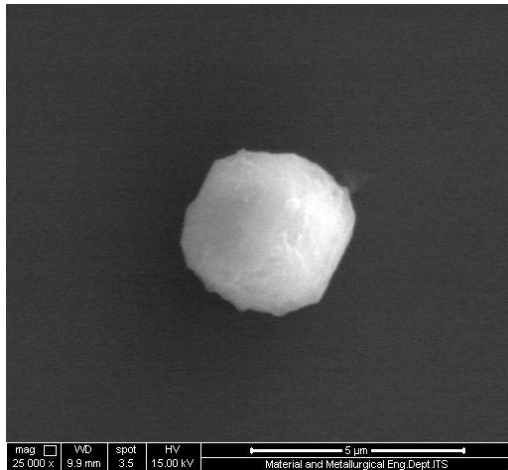


Gambar 4. Hasil foto niosom dengan mikroskop optik perbesaran 1000x.

Setelah terdeteksi bahwa dalam sampel terdapat bentukan niosom, kemudian pengamatan dilanjutkan dengan menggunakan SEM. Pada perbesaran 5000x dan 25000x tampak bentukan niosom yaitu bulatan putih dengan ukuran nanometer seperti pada gambar 5 dan gambar 6.



Gambar 5. Hasil foto niosom dengan SEM perbesaran 5000x



Gambar 6 Hasil foto niosom dengan SEM perbesaran 25000x

Pada pengamatan ukuran niosom didapatkan diameter ukuran partikel rata-rata pada formula I, formula II, dan formula III berturut-turut sebesar 334,2 nm, 621,4 nm, dan 821,4 nm. Pada pustaka, disebutkan niosom memiliki ukuran dengan rentang mulai dari 20 nm hingga sekitar 50 μm (Abhinav *et al.*, 2011). Berdasarkan data hasil pemeriksaan, diketahui bahwa ukuran niosom pada tiap formula semakin meningkat dengan bertambahnya jumlah kolesterol. Niosom dengan jumlah kolesterol 0,75 molar memiliki ukuran diameter terkecil dan niosom dengan jumlah kolesterol 1,25 molar memiliki ukuran diameter paling besar. Ukuran diameter vesikel dipengaruhi oleh jumlah kolesterol, pelarut, dan surfaktan pembentuknya. Semakin banyak jumlah kolesterol (dalam batas

tertentu) maka surfaktan yang akan diikat semakin banyak dan bentukan vesikel semakin rigid, sehingga ukuran semakin besar. Selain itu jenis surfaktan pembentuk vesikel juga mempengaruhi ukuran vesikel. Surfaktan dengan HLB tinggi seperti Span 60 (HLB = 4,7) akan menurunkan energi bebas permukaan sehingga akan membentuk vesikel dengan ukuran yang lebih besar (Chavan, 2012). Pelarut etanol 96% yang digunakan dalam penelitian ini juga memberikan pengaruh terhadap ukuran niosom yaitu dapat membentuk ukuran vesikel paling besar (etanol > propanol > butanol > isopropanol) karena etanol lebih bersifat hidrofil dibandingkan pelarut alkohol lain dan memiliki kelarutan yang tinggi dalam air (Chavan, 2012). Nilai *polydispersity index* (PI) dari distribusi ukuran partikel niosom pada formula I, formula II, dan formula III berturut-turut yaitu 0,270 ; 0,268 ; dan 0,352. Nilai PI merupakan suatu tolok ukur yang memperlihatkan homogenitas dari ukuran partikel, dan nilai PI memiliki rentang antara 0-1. Nilai PI yang mendekati angka 0 menunjukkan

ukuran partikel yang homogen, sedangkan $PI > 3$ menunjukkan ukuran partikel yang heterogen (Pegi *et al.*, 2011). Persyaratan nilai PI untuk nanopartikel yaitu $PI < 0,3$ (US Patent Application, 2011). Berdasarkan nilai PI tersebut, seluruh formula proniosom memiliki distribusi ukuran partikel yang homogen.

Hasil uji efisiensi penjejakan proniosom dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III. Hasil uji efisiensi penjejakan proniosom

Formula	% EP	Rerata $\pm$ SD
I	90,26	91,27 $\pm$ 0,57%
	90,53	
	93,03	
II	90,95	90,31 $\pm$ 1,39%
	90,13	
	89,22	
III	90,44	89,11 $\pm$ 1,53 %
	89,22	
	87,66	

Dari hasil uji statistik *One Way Anova* tersebut diperoleh hasil yang tidak bermakna. Sehingga dalam penelitian ini, dapat disimpulkan bahwa peningkatan jumlah kadar kolesterol tidak terlalu berpengaruh terhadap efisiensi penjejakan. Hal ini dapat terjadi karena kemungkinan perbandingan jumlah kadar

kolesterol antar formula yang digunakan dalam penelitian ini kecil, sehingga tidak tampak pengaruhnya terhadap efisiensi penjejakan.

KESIMPULAN

Semua formula proniosom dengan komposisi Ibuprofen-Span 60- kolesterol 2:1:0,75 ; 2:1:1 dan 2:1:1,25 memiliki tekstur yang lembut, warna putih, konsistensi yang lunak, dan bau etanol. Morfologi proniosom berbentuk *semisolid liquid crystal gel* dan vesikel niosom berbentuk sferis berwarna putih, serta peningkatan kadar kolesterol dapat meningkatkan ukuran vesikel niosom dengan ukuran diameter rata-rata niosom pada formula I 334,2 nm, formula II 621,4 nm, dan formula III 821,4 nm. Namun peningkatan kadar kolesterol tidak berpengaruh terhadap efisiensi penjejakan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga yang telah memberikan bantuan dana melalui *Project Grant*.

DAFTAR PUSTAKA

- Abhinav, K., Lal, P.J., Amit, J., & Vishwabhan, S. 2011. Review on Niosomes as Novel Drug Delivery System. *International Research Journal of Pharmacy*, vol. 2, p. 61-65.
- Alsara, I.A., Bosela, A.A., Ahmed, S.M., Mahrous, G.M., 2005. Proniosomes as A Drug Carrier for Transdermal Delivery of Ketorolac. *European J. Pharm. Biopharm.*, Vol. 59, p. 485-490.
- Anggraeni, Y., Hendradi, E., Purwanti, T., 2012. Karakteristik Sediaan pelepasan natrium Diklofenak dalam Sistem Niosom dengan Basis Gel Carbomer 940. *Pharm. Sci.*, Vol. 1 No. 1, p. 1-15.
- Bairwa, N.K., Deepika, C., 2011. Proniosome : A Review. *Asian J. Biochem. Pharm. Res.*, Vol. 1 Issue. 2 p. 690-694.
- Bushra, R., Aslam, N., 2010. An Overview of Clinical Pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal* 2010., Vol. 25 Issue 3 p. 155-161.
- Chavan, P., Jain, B., Jain, P., 2012. Proniosomal Gel : A Novel Approach for Transdermal Drug Delivery – A Review. *IJPRD.*, Vol. 4 No. 3, p. 158-170.
- Departemen Kesehatan RI, 1995. *Farmakope Indonesia*, Edisi IV, Jakarta: Departemen Kesehatan RI.
- Goudanavar, P.S., Joshi, V.G., 2011. An Engineered Specificity of Irinotecan Loaded Proniosomes : Design and Characterization. *International Journal of Drug Delivery.*, Vol. 3, p. 472-480.
- Idson, B. & Lazarus, J., 1986. Semisolid. In : L. Lachman, H.A. Lieberman, & J.L. Kanig (Eds). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Philadelphia, Lea & Febiger.
- Kakkar R, Rao R, Dahiya N. Formulation and characterisation of valsartan proniosomes. *International journal of Science and Technology*. 2010; 5(2):146- 158.
- Katzung, B.G., 2007. *Basic and Clinical Pharmacology*, 10th edition. United States of America : The McGraw-Hill Companies, Inc.
- Kumar, K., Rai, A.K., 2011. Development and Evaluation of Proniosomes as A Promising Drug Carrier to Improve Transdermal Drug Delivery. *IRJP.*, Vol. 2 No. 11, p. 71-74.
- Kumar, S., Prajapati, S.K., Suhu, V.K., Prakash, G., 2012. Proniosomal gel of Flurbiprofen : Formulation and Evaluation., *JDDT.*, Vol 2 No. 1, p. 1-4.
- Martin, A., Swarbrick, J., & Cammarata, A., 1993. *Farmasi Fisik Dasar-Dasar Kimia Fisik dalam Ilmu Farmasetik*. Edisi ke-3, jilid ke-2. Diterjemahkan oleh Yoshita dan Baihaki, I.A. Jakarta : UI-Press, hal. 828-838.
- Maya, W., Ashar, S., 2012. Proniosomal Drug Delivery Systems : An Overview. *Int. J. Pharm. Chem. Sci.*, Vol. 1 No. 3, p. 695-707.

- Mehta, R., 2004. Topical and Transdermal Drug Delivery : What a Pharmacist Needs to Know, Glendale, Arizona, p.1-9
- Mishra, A., Kapoor, A., Bhargava, S., 2011. Proniosomal Gel As A Carrier For Improved Transdermal Drug-Delivery. *Asian Journal of Pharmacy and Life Science.*, Vol. 1 No .4, p.370-379.
- Mishra, A., Kapoor, A., Bhargava, S., 2012. Proniosomal Gel as A Carrier For Transdermal Drug Delivery of Clotrimazole. *Int.J.Pharm. Pharm. Sci.*, Vol. 4 Suppl. 4, p.610-614.
- Mohamed N. In vitro and in vivo evaluation of proniosomes containing celecoxib for oral administration. *AAPS Pharm Sci Tech.* 2010; 11(1): 85–89.
- Mokhtar, M., Sammour, O.A., Hammad, M.A., Megrab, N.A., 2008. In Vitro Evaluation of Proniosomes as Drug Carrier for Flurbiprofen. *AAPS. Pharm. Sci. Tech.*, Vol.9 No.3, p.782-789.
- Mokhtar, M., Sammour, O.A., Hammad, M.A., Megrab, N.A., 2008. Effect of Some Formulation Parameters on Flurbiprofen Encapsulation and Release Rates of Niosomes Prepared from Proniosomes. *Int. J. Pharm.*, p.104-111.
- Murthy, R.S.R., Arora, N., Agarwal, S., 2012. Latest Technology Advances in cosmeceuticals. *Int.J.Pharm.Sci. Drug.Res.*, Vol.4 No.3, p.168-182.
- O'neil, M.J., Smith, A., Heckelmen, P.E., & Budavari, S. Ed. 2001. *The Merck Index : An Encyclopedia of Chemicals, Drug, and Biologicals.* 13th Ed. USA : Merck & Co, Inc., p. 521.
- Rawat, A.S., Kumar, M.S., Khurana B., Mahadevan, N., 2011. Proniosome Gel: A Novel Topical Delivery System. *IJRAPR.*, p 1-10.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., & Quinn, M.E. Ed. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients.* 6th Ed. London : Pharmaceutical Press (PhP).
- Sankar, V., Ruckmani, K., Durga, S., Jailani, S., 2010. Proniosomes As Drug Carriers. *Pak. J. Pharm. Sci.*, Vol.23 No.1, p.103-107.
- Shukla, N.D., Tiwari, M., 2011. Proniosomal Drug Delivery System- Clinical Applications. *IJRPB.*, Vol.2 No.3, p.880-887
- Sweetman, S.C. Eds. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference.* 36th Ed. London : Pharmaceutical Press (PhP).
- The Department of Health, 2002. *British Pharmacopeia*, Vol 1&2, London: The Stationery Office
- Thejaswi, C., Rao, K.M., Gobinath, M., Radharani, J., Hemafai, V., Venugolapalaiah, P., 2011. A Review on Design and Characterization of Proniosomes as A Drug Carrier. *IJAPN.*, Vol.1 Issue.1, p.16-19.

Walve, J.R., Bakliwal,S.R., Rane, B.R., Gujrathi, N.A., Pawar, S.P., 2012. Design, Development and Evaluation of A Proniosomal Transdermal Drug Delivery System for Diclofenac. **IJPI.**, Vol.2 No.4, p.6-15.

Walve, J.R., Bakliwal,S.R., Rane, B.R., Gujrathi, N.A., Pawar,S.P., 2011. Proniosomes : A Surrogated Carrier for Improved Transdermal Drug Delivery System. **IJRAP.**, Vol.2 No.3, p.743-750.