Jurnal Sains dan Teknologi Farmasi, Vol. 13, No. 1, 2008, halaman 23– 30
Akreditasi DIKTI Depdiknas RI No. 49/DIKTI/Kep/2003

ISSN : 1410 – 0177

Uji Daya Peningkat Penetrasi Virgin Coconut Oil (Vco) Dalam Basis Krim

Henny Lucida, Salman, M Sukma Hervian
Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang

Diterima tanggal : 12 Januari 2008 disetujui tanggal : 20 Maret 2008

Abstract

A study on the ability of VCO as penetration enhancer in comparison to that of dimethylsulfoxide (DMSO) has been undertaken. Four formulas of cream containing 2 penetrants (promethazine HCl and griseofulvin) and 2 cream bases (containing 40% VCO and 10% DMSO) respectively were made. The profil of penetration was determined by using Franz diffusion cell (vertical type) with the mice's skin and pH 6.4 phosphate buffer as membrane and medium respectively. Concentration of penetrants was determined spectrophotometically at wavelengths 299,2 nm for promethazine HCl and 291,2 nm for griseofulvin. Results indicated that the penetration profile of both drugs didnot follow either zero order, first order or Higuchi kinetic equations; therefore the rate of penetration couldnot determined. Analysis of data according to *Korsmeyer-Peppas* equation showed the mechanism of penetration process. The ability of VCO as penetration enhancer was then determined by comparing the Penetration Efficiency (PE) values among formulas. Statistical analysis showed that the ability of VCO as penetration enhancer was far below that of DMSO ($p>0,05$).

Keywords: Virgin Coconut Oil (VCO), dimethylsulfoxide (DMSO), penetration enhancer.

Pendahuluan

Senyawa peningkat penetrasi (*penetration enhancers*) lazim digunakan di dalam sediaan transdermal dengan tujuan mempermudah transfer obat melewati kulit. Rute pemberian obat secara transdermal merupakan suatu alternatif untuk menghindari variabilitas ketersediaan hayati obat pada penggunaan per oral, menghindari kontak langsung obat dengan mukosa lambung sehingga mengurangi efek samping obat tertentu, juga untuk memperoleh konsentrasi obat terlokalisir pada tempat kerjanya. Namun, kulit merupakan suatu '*barrier*' alami dengan lapisan terluar (*stratum corneum*) tersusun atas jalinan kompak *'crystalline lipid lamellae'* sehingga bersifat impermeabel terhadap sebagian besar senyawa obat (Khsirsagar, 2000 ; Hadgraft et.al., 1989).

Senyawa peningkat penetrasi dapat memodifikasi atau melemahkan susunan lipid interselluler *stratum corneum* sehingga transfer obat melalui kulit dapat ditingkatkan. Senyawa peningkat penetrasi yang banyak digunakan adalah dimetil sulfoksida (DMSO), dimetil asetamida (DMA), dimetil formamida (DMF), propilen glikol, gliserol dan lain-lain (Williams & Barry, 2004). Pemakaian pelarut organik seperti DMSO terbukti efektif dalam meningkatkan penetrasi senyawa obat seperti golongan barbiturat, steroid, dan griseofulvin, namun memiliki kelemahan diantaranya bersifat iritan, menyisakan perubahan morfologis yang signifikan pada kulit dan toksik.

Asam-asam lemak dilaporkan berpotensi meningkatkan penetrasi beberapa senyawa obat. Asam oleat dan asam laurat telah digunakan sebagai peningkat penetrasi senyawa obat seperti estradiol, progesteron, asiklovir, 5 fluorourasil dan asam salisilat (Niazy, 1991). Santoyo dan Pygartua (2000) melaporkan bahwa asam oleat dan asam laurat dapat meningkatkan absorpsi per-kutan piroksikam secara in-vitro. Penelitian kami sebelumnya menunjukkan bahwa VCO dapat meningkatkan laju permeasi piroksikam dan klotrimazol dari sediaan krim(Lucida et al., 2007 & 2008).

Minyak kelapa murni (*Virgin Coconut Oil* atau *VCO*) merupakan produk olahan asli Indonesia yang mulai banyak digunakan untuk meningkatkan kesehatan masyarakat. VCO mengandung 92% asam lemak jenuh yang terdiri dari 48%-53% asam laurat (C12), 1,5 – 2,5 % asam oleat dan asam lemak lainnya seperti 8% asam kaprilat (C:8) dan 7% asam kaprat (C:10) (Enig,2007). Kandungan asam lemak (terutama asam laurat dan oleat) dalam VCO, sifatnya yang melembutkan kulit serta ketersediaan VCO yang melimpah di Indonesia membuatnya berpotensi untuk dikembangkan sebagai bahan pembawa sediaan obat, diantaranya sebagai peningkat penetrasi. Disamping itu, VCO efektif dan aman digunakan sebagai *moisturizer* pada kulit sehingga dapat meningkatkan hidratasi kulit, dan mempercepat penyembuhan pada kulit (Agero and Verallo-Rowell, 2004). Tulisan ini

menampilkan data eksperimental mengenai efektifitas VCO dalam basis krim sebagai peningkat penetrasi dibandingkan dengan efektifitas DMSO; sebagai model penetran digunakan prometazin HCl (senyawa hidrofilik) dan griseofulvin (senyawa lipofilik).

Metodologi

Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan: timbangan digital (Denver Instrument®), mikroskop dengan mikrometer, pH meter E-520 (Metrohm Herisau®), sel difusi Franz tipe vertikal, Spektrofotometer UV-Vis (Shidmazu 1601®) dan alat-alat gelas lainnya.

Bahan-bahan yang digunakan: prometazin HCl (*courtesy* PT. Sunthi Sepuri), griseofulvin *micronized* (*courtesy* PT Kimia Farma), virgin coconut oil (Bio Vireo Phytomega®), natrium tiosulfat, asam klorida, kalium hidroksida, etanol 96%, kalium bikromat, asam oksalat, eter, kalium iodida, amylum, kloroform, asam asetat glasial, fenolftalein, metil merah, asam stearat, trietanolamin, cera alba, parafin cair, cetaceum, boraks, gliserol, dimetilsulfoksida, air suling, biru metilen, kulit mencit putih betina, larutan natrium klorida 0,9 %, metanol, dinatrium hidrogen fosfat, natrium dihidrogen fosfat. Semua bahan adalah *pharmaceutical grade*.

Pemeriksaan Bahan Baku

Pemeriksaan bahan baku VCO dilakukan sesuai standar APCC (*Asia Pasific Coconut Community*), meliputi: pemerian (bentuk, warna, bau, rasa), kelarutan (air, etanol 96%, kloroform), indeks bias, bobot jenis, bilangan asam, bilangan penyabunan, bilangan peroksida, bilangan ester. Bahan baku obat diterima beserta sertifikat analisisnya.

Pembuatan Sediaan Krim

Tabel I. Formula sediaan krim

Bahan	Kadar (%) masing-masing bahan dalam			
	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Prometazin HCl	2	2	-	-
Griseofulvin	-	-	4	4
VCO	40	-	40	-
Dimetilsulfoksida	-	10	-	10
Parafin cair	-	30	-	30
Asam stearat	6,4	6,4	6,4	6,4
Cetaceum	6,5	6,5	6,5	6,5
Trietanolamin	0,8	0,8	0,8	0,8
Cera alba	2,5	2,5	2,5	2,5
Boraks	0,8	0,8	0,8	0,8
Gliserol	1	1	1	1
Air suling ad	100	100	100	100

Cara Pembuatan :

Dibuat basis krim F I dan F III: VCO, asam stearat, cetaceum, dan cera alba, dilebur di atas penangas air pada suhu 70° C (massa 1), sementara trietanolamin, boraks dan air suling dipanaskan diwadah terpisah pada suhu yang sama (massa 2). Kemudian massa 1 dan massa 2 dicampurkan dalam lumpang panas dan diaduk terus sampai terbentuk masa krim yang homogen. Lalu ditambahkan gliserol dan diaduk homogen.

Untuk basis krim F II dan F IV, parafin cair, asam stearat, cetaceum, dan cera alba dilebur di atas penangas air pada suhu 70° C (massa 1), sementara trietanolamin, boraks dan air suling dipanaskan dalam wadah terpisah pada suhu yang sama (massa 2). Kemudian massa 1 dan massa 2 dicampurkan dalam lumpang panas dan diaduk terus sampai terbentuk masa krim yang homogen. Lalu ditambahkan gliserol dan diaduk homogen.

Ditimbang zat aktif sejumlah yang dibutuhkan lalu ditambahkan kedalam masing-masing basis krim yang telah jadi sedikit demi sedikit sambil diaduk sampai homogen. Krim yang sudah jadi disimpan dalam wadah tertutup rapat ditempat yang sejuk.

Evaluasi Krim

Dilakukan serangkaian proses evaluasi sediaan krim meliputi: pemeriksaan organoleptis,

homogenitas, pemeriksaan pH sediaan, tipe krim, stabilitas fisik sediaan, pemeriksaan daya tercuci, uji daya menyebar, distribusi ukuran partikel dan uji iritasi kulit secara tertutup 3 x 24 jam.

Analisis kuantitatif zat aktif di dalam krim

Penentuan panjang gelombang maksimum griseofulvin dalam metanol.
Dibuat larutan griseofulvin di dalam metanol dengan kadar 0,5 mg/mL lalu diukur serapannya pada rentang panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer UV sehingga sehingga didapatkan panjang gelombang serapan maksimum. Sebagai blanko digunakan metanol.

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum griseofulvin dan prometazin HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6,4.
Dibuat larutan prometazin HCl dan griseofulvin masing-masing dengan konsentrasi 0,5 mg/ml di dalam dapar fosfat 0,067 M pH 6,4. Serapan diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang 200-400 nm sehingga didapatkan panjang gelombang serapan maksimum. Sebagai blanko digunakan larutan dapar fosfat pH 6,4

Validasi metoda analisis griseofulvin di dalam metanol.
Larutan induk griseofulvin konsentrasi 0,5 mg/mL dipipet masing-masing sebanyak 0,1; 0,2; 0,3; 0,4 dan 0,5 ml dan dimasukkan berturut-turut ke dalam labu ukur 25 ml kemudian ditambahkan metanol sampai batas volume ukur, sehingga didapatkan konsentrasi 2, 4, 6, 8 dan 10 µg/ml. Serapan diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum.

Validasi metoda analisis griseofulvin dalam larutan dapar fosfat pH 6,4.
Dari larutan induk griseofulvin konsentrasi 0,5 mg/ml dibuat suatu seri larutan dengan konsentrasi masing-masing 3, 5, 7, 9, 11 dan 13 µg/ml di dalam larutan 0,067 M dapar fosfat pH 6,4. Serapan diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum yang telah didapat. Untuk blanko digunakan larutan dapar fosfat pH 6,4.
Validasi metoda analisis prometazin HCl dalam larutan dapar fosfat pH 6.4.

Dari larutan induk prometazin HCl konsentrasi 0,5 mg/ml dibuat suatu seri larutan dengan konsentrasi berturut-turut 10, 20, 30, 40, 50 dan 60 µg/ml di dalam larutan 0,067 M dapar fosfat pH 6,4. Serapan diukur dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum yang telah didapat. Sebagai blanko digunakan larutan dapar fosfat pH 6,4.

Penetapan kadar zat aktif di dalam krim
Untuk prometazin HCl: krim ditimbang setara 20 mg, lalu tambahkan larutan dapar fosfat pH 6,4 sebanyak 100 ml dan sedikit cera alba. Lalu panaskan di atas penangas air sampai kedua fasa krim terpisah. Diamkan sampai fasa minyak mengeras, ambil fasa air untuk diukur menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 299,2 nm.

Untuk griseofulvin: krim ditimbang setara 40 mg griseofulvin, ditambahkan metanol 50 ml, lalu dikocok selama 30 menit, disaring, hasil saringan diambil. Krim yang telah disaring ditambahkan metanol 25 ml, dikocok 30 menit, lalu disaring, hasil saringan diambil, pengerjaan diulangi dengan penambahan metanol 25 ml sehingga didapatkan hasil saringan sebanyak 100 mL. Ambil 0,5 ml filtrat lalu ditambahkan metanol hingga 25 ml. Serapan larutan diukur menggunakan spektrofotometer UV-Visibel pada panjang gelombang 291,2 nm.

Kadar yang didapat dibandingkan dengan kadar zat yang setara pada krim yang ditimbang sehingga didapatkan persentase zat aktif dalam krim.

Uji pengaruh VCO terhadap daya penetrasi griseofulvin dan prometazin HCl dari basis krim.

a. Penyediaan kulit mencit sebagai membran penetrasi
   Mencit yang telah dibunuh diambil seluruh kulitnya kecuali bagian kepala dan kaki dengan bantuan gunting bedah. Bagian kulit yang telah dipotong dibersihkan dari lemak-lemak yang menempel, bulu-bulunya digunting kemudian dicukur dengan hati-hati sampai kulit mencit tersebut bersih dari bulu-bulunya, setelah itu kulit dibersihkan dengan menggunakan air suling dan dibilas dengan larutan NaCl 0,9 % untuk melepaskan sisa jaringan yang masih melekat.
b. Uji daya penetrasi menggunakan sel difusi Franz (Billups & Patel, 1970).
   Kompartemen cairan penerima pada alat sel difusi Franz diisi dengan larutan 0,067 M dapar fosfat pH 6,4 sampai penuh (115 ml). Sediaan krim ditimbang sebanyak 250 mg, lalu dioleskan secara merata pada kulit mencit yang diletakkan pada alat sel difusi Franz. Setelah itu bagian tepi dari daerah pengolesan tadi ditutup dengan tutup gelas kaca yang dilengkapi dengan penjepit kemudian stirrer dimasukkan kedalam sel difusi Franz. Sel Difusi Franz kemudian diletakkan pada bejana kaca berisi air yang dilengkapi dengan termostat dan termometer untuk pengaturan suhu. Suhu air pada bejana kaca diatur pada

37°C ± 1°C. Magnetik stirrer dihidupkan dan diatur skala untuk perputaran 120 rpm, suhu dijaga ± 37°C. Pengambilan cuplikan (5 ml) dilakukan berturut-turut pada 5, 10, 15, 25, 35, 45, 60, 75, 90, 105, 120 menit; setip cuplikan yang diambil diganti dengan larutan dapar fosfat pH 6,4 dengan volume dan suhu yang sama. Penentuan kadar dari sampel dilakukan dengan spektrofotometer UV-Visible.

Pengolahan Data

Data berupa jumlah zat aktif yang berpenetrasi per-satuan waktu diolah menggunakan beberapa model matematis, yaitu:

- Persamaan kinetika orde nol:

$$C_t = C_0 + K_0 \cdot t \qquad (1)$$

C_t = jumlah zat aktif berpenetrasi pada waktu t
C_0 = jumlah zat aktif berpenetrasi pada waktu 0
K_0 = konstanta laju penetrasi menurut orde nol
t = waktu

- Persamaan kinetika orde satu:

$$\log C_t = \log C_0 - \log \frac{K_1}{2{,}303} t \qquad (2)$$

K_1 = konstanta laju penetrasi menurut orde satu

- Persamaan Higuchi:

$$C_t = K_H \cdot t^{0,5} \qquad (3)$$

K_H = konstanta laju penetrasi menurut persamaan *Higuchi*

- Persamaan *Korsmeyer-Peppas*:

$$C_t / C_\infty = K_K \cdot t^n \qquad (4)$$

$Ct/C\infty$ = fraksi zat yang berpenetrasi
K_K = konstanta laju penetrasi menurut persamaan *Korsmeyer-Peppas*
n = eksponen, penunjuk mekanisme; bila

- n = 0,45 menunjukkan proses mengikuti diffusi Ficks
- 0,45 < n < 0,89 menunjukkan proses tidak mengikuti diffusi Ficks
- N = 0,89 menunjukkan proses adalah transpor C II atau mengikuti kinetika orde nol

Sebagai konfirmasi, dihitung nilai Efisiensi permeasi klotrimazol dari masing-masing sediaan dengan rumus:

Efisiensi penetrasi (EP) =

$$\frac{\textbf{luas daerah dibawah kurva}}{\textbf{daerah segiempat}} \times 100\%$$

Jumlah griseofulvin dan prometazin HCl yang berpenetrasi pada waktu tertentu diuji secara ANOVA dua arah dan uji t-dua sampel independen.

Hasil dan Pembahasan

Pemanfaatan *Virgin Coconut Oil* (VCO) dalam sediaan setengah padat dimungkinkan karena memiliki sejumlah sifat yang baik terhadap kulit yaitu bersifat emolien dan *moisturizer*. Hal ini membuat kulit menjadi lembut dan lembab sehingga dapat menurunkan tahanan diffusinya (Agero and Verallo-Rowell, 2004). Selanjutnya asam-asam lemak rantai pendek dan sedang seperti asam laurat dan asam oleat mudah diserap melalui kulit sehingga dapat meningkatkan laju penetrasi zat aktif dari sediaan krim berbasisVCO (Lucida 2007 & 2008). Peningkatan laju penetrasi obat oleh sifat-sifat baik kandungan minyak dalam VCO tersebut akan dapat meningkatkan efek terapi serta mempercepat penyembuhan.

Pada penelitian ini, konsentrasi VCO dalam formula krim adalah 40%. Penelitan sebelumnya menunjukkan bahwa basis krim yang mengandung 40% VCO memberikan sediaan dengan konsistensi baik, stabil secara fisika dengan peningkatan laju permeasi obat paling baik yaitu 5,5 kali lebih besar dibandingkan krim tanpa VCO (Lucida, et al 2007 & 2008). Daya peningkat penetrasi VCO diuji dan dibandingkan dengan daya dimetilsulfoksida (DMSO) 10% yang telah terbukti meningkatkan laju penetrasi obat (Williams & Barry, 2004). Jumlah VCO yang lebih besar dari DMSO setara dengan kandungan asam laurat sekitar 20% dari berat total krim karena VCO mengandung asam laurat ± 50%. Pada krim dengan DMSO, sejumlah 30% parafin cair ditambahkan ke dalam fasa minyak dalam krim sehingga jumlahnya sama dengan fasa minyak krim yang mengandung VCO.

Model penetran yang digunakan yaitu prometazin HCl, suatu obat anti inflamasi golongan derivat fenotiazin, berkhasiat mengatasi pruritus dan gatal akibat gigitan serangga, mewakili senyawa hidrofilik. Griseofulvin, senyawa anti fungi, mewakili senyawa lipofilik. Sebelum suatu zat dalam krim menimbulkan efek farmakologi, obat harus terdissolusi atau dilepas terlebih dahulu dari basis krim dan selanjutnya berpenetrasi melalui lapisan kulit. Kedua proses ini adalah diffusi pasif dan dipengaruhi oleh affinitas zat aktif terhadap basis, yang berbeda untuk zat hidrofilik dan lipofilik. Pengaruh sifat hidrofil-lipofil zat aktif

terhadap daya peningkat penetrasi VCO menarik untuk diuji mengingat VCO sendiri merupakan zat lipofil yang memiliki affinitas berbeda terhadap zat aktif hidrofil atau lipofil.

Sediaan krim yang dibuat sesuai Formula pada Tabel 1 menunjukkan sediaan setengah padat yang stabil secara fisika sampai penyimpanan 6 minggu pada suhu kamar dan memenuhi sifat-sifat fisika krim yang baik (Tabel 2).

Tabel 2. Hasil evaluasi krim prometazin HCl dan griseofulvin

No.	Parameter	Krim prometazin HCl		Krim griseofulvin	
		F I	F II	F III	F IV
1.	Tipe krim*	a / m	m / a	a / m	m / a
2.	Daya tercuci krim	20 ml	10 ml	15 ml	10 ml
3.	Uji daya iritasi	Negatif	Negatif	Negatif	Negatif
4.	pH krim	7,3	6, 5	8,0	7,4
5.	Daya menyebar pada beban 11 gram	0,667 cm^2	3,203 cm^2	0,733 cm^2	1,033 cm^2
6.	Kadar zat aktif	96,12 %	100,80 %	97,89 %	98,56 %

* a / m = air dalam minyak; m / a = minyak dalam air

Pemeriksaan kadar griseofulvin dalam krim dilakukan secara spektrofotometri UV-Visibel pada panjang λ_{maks} 291,2 nm dengan persamaan regresi Y = 0,0898 + 55,7x (r = 0,997) dengan nilai batas deteksi (BD) 0,187 µg/ml dan batas kuantitasi (BK) 0,625 µg/ml. Kadar griseofulvin dalam sediaan yang didapatkan memenuhi persyaratan FI IV (90,0-115,0%)(4). Pada penetapan krim prometazin HCl, ke dalam krim terlebih dahulu ditambahkan salah satu fasa secara berlebihan (100 ml) pada suhu 80°. Kemudian fasa air diambil dan diukur serapannya pada λ_{maks} 299,2 nm. Data serapan dimasukan ke persamaan garis lurus Y = 0,0013 + 11,74x (r = 0,988) dengan BD dan BK berturut-turut sebesar 1,827 µg/ml dan 6,091 µg/ml sehingga didapatkan kadar zat aktif. Kadar prometazin HCl dalam sediaan yang didapatkan memenuhi persyaratan FI IV (95,0-110,0%)(BPOM, 1995).

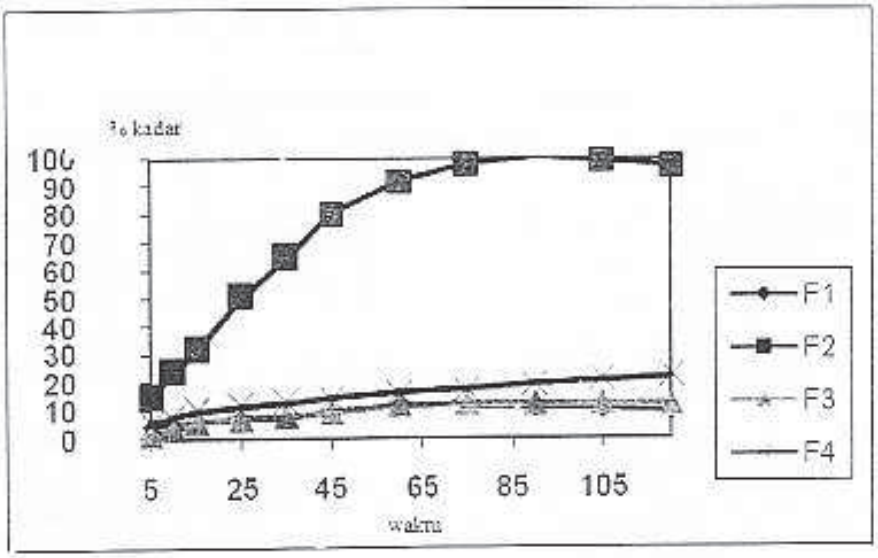
Tabel 3. Data kadar zat berpenetrasi ke dalam padar fosfat pH 6,4 dari masing-masing formula krim

Waktu (menit)	Kadar zat aktif yang berpenetrasi (%)*			
	Formula 1	Formula 2	Formula 3	Formula 4
5	4,71 ± 2,93	14,70 ± 3,34	4,92 ± 3,56	1,53 ± 5,83
10	5,94 ± 2,54	23,65 ± 3,05	7,39 ± 2,94	3,51 ± 5,28
15	7,30 ± 2,39	31,56 ± 2,67	9,55 ± 2,29	5,90 ± 4,86
25	8,46 ± 2,20	50,50 ± 2,19	11,35 ± 1,87	6,81 ± 4,56
35	10,16 ± 1,99	64,61 ± 2,71	12,78 ± 2,18	7,73 ± 5,55
45	13,16 ± 1,64	80,14 ± 3,21	14,17 ± 3,16	9,27 ± 6,14
60	13,91 ± 1,46	91,59 ± 3,59	15,97 ± 3,51	11,35 ± 6,48
75	14,11 ± 1,35	97,79 ± 3,68	17,32 ± 3,68	11,05 ± 6,64
90	13,91 ±1,31	100,38 ± 3,62	19,13 ± 3,65	12,22 ± 6,65
105	17,31 ± 1,37	98,88 ± 3,44	20,73 ± 3,51	12,13 ± 6,65
120	13,16 ± 1,51	97,11 ± 3,15	21,87 ± 3,38	11,73 ± 5,96

*n = 3

Hasil uji penetrasi prometazin HCl dan griseofulvin di dalam formula krim yang mengandung VCO dan mengandung DMSO, menunjukkan bahwa penetrasi prometazin HCl dari basis krim pada F2 dengan peningkat penetrasi DMSO lebih besar dibanding formula lainnya. Konsentrasi prometazin yang berpenetrasi dari F2 paling besar (100,381%) dibandingkan dengan F1 (10,296%), F3 (19,130%) dan F4 (12,219%) pada waktu 90 menit (Tabel 3). Dalam hal efisiensi penetrasinya, efisiensi penetrasi

F2 (75,800%) lebih besar daripada efisiensi penetrasi F1 (9,799%), F3 (9,423%) dan F4 (14,997%) (Tabel 3, Gambar 1).



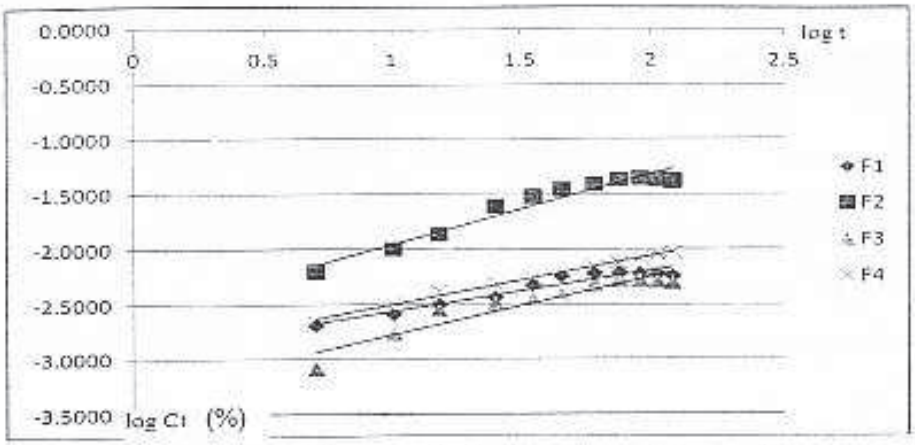
Gambar 1. Kurva zat aktif yang terpenetrasi masing-masing formula (%)

Hal ini memperlihatkan efektifitas DMSO meningkatkan jumlah zat hidrofilik berpenetrasi lebih banyak dibandingkan terhadap griseofulvin yang lipofilik dalam waktu yang sama. Untuk sediaan krim griseofulvin, jumlah zat berpenetrasi lebih banyak dari krim dengan VCO dibandingkan DMSO dalam waktu yang sama. Secara teoritik senyawa hidrofil memiliki affinitas lebih besar terhadap basis krim hidrofilik (tipe m/a) dan sebaliknya. Selanjutnya senyawa obat dengan koefisien partisi cukup besar (lipofil) akan lebih mudah berpenetrasi melalui lapisan fosfolipid pada membran sel kulit. Hasil penelitian ini ternyata berbeda, yaitu prometazin HCl lebih banyak berpenetrasi dari pada griseofulvin yang lipofil. Prometazin HCl yang hidrofil lebih banyak terlepas dan berpenetrasi dari krim dengan basis m/a. Hal ini memperlihatkan adanya pengaruh peningkat penetrasi selain sifat fisikokimia obat dan tipe basis terhadap profil lepasnya dan penetrasi zat aktif dari krim.

Senyawa peningkat penetrasi seperti DMSO bekerja memodifikasi (melemaskan) susunan lapisan lipid pada membran sel kulit sehingga menjadi lebih permiabel (Williams & Barry, 2004). Sementara itu VCO diduga dapat berperan sebagai peningkat penetrasi melalui mekanisme berbeda, yakni melalui peningkatan hidratasi kulit ataupun melalui pertolongan asam-asam lemak rantai pendek yang dengan mudah melintasi membran kulit (Lucida et al., 2007 & 2008). Adanya peningkat penetrasi disamping meningkatkan jumlah dan laju zat yang berpenetrasi juga diduga dapat mempengaruhi mekanisme proses penetrasi atau diffusi obat.

Profil diffusi atau mekanisme penetrasi zat aktif diketahui dengan mengolah data menurut persamaan kinetika tertentu. Analisis data Tabel 2 menurut persamaan kinetika menunjukkan bahwa bertambahnya jumlah obat terpenetrasi persatuan waktu tidak mengikuti persamaan kinetika orde nol, orde satu maupun kinetika Higuchi ($r < 0,95$). Data Ct (Tabel 2) merupakan resultant dari dua proses yaitu dissolusi dan penetrasi zat aktif. Secara kinetika, tahap yang paling menentukan profil kinetikanya adalah tahap paling lambat. Dalam hal ini, kemungkinan kedua tahap berlangsung lambat sehingga terdapat orde campuran, akibatnya data tidak bisa diolah secara orde nol, orde satu atau model Higuchi sehingga nilai laju penetrasi prometazin HCl dan Griseofulvin dari masing-masing sediaan tidak dapat ditentukan. Selanjutnya, data diolah menurut persamaan *Korsmeyer-Peppas* (Gambar 3 dan Tabel 4) untuk mengetahui mekanisme penetrasi yang terjadi. Hasil menunjukkan kurva mendekati linier ($r > 0,95$), nilai *slope* (kemiringan garis) menurut persamaan ini merupakan jumlah nilai ($\log C\infty + \log K_K$), sehingga laju penetrasi sendiri juga tidak dapat ditentukan. Nilai eksponent (n) dari F IV (Tabel 4)

mendekati 0,45 yang menunjukkan bahwa diffusi obat ke dalam cairan penerima mengikuti Hukum Fick untuk diffusi, sedangkan pada F II dan F III diffusi tidak mengikuti Hukum Fick karena 0,45 < n < 0,89.



Gambar 3. Kurva zat aktif terpenetrasi berdasarkan persamaan Korsmeyer-Peppas

Tabel 4. Data persamaan linier jumlah zat aktif berpenetrasi persatuan waktu dari masing-masing formula krim diolah menurut persamaan Korsmeyer-Peppas, koefisien korelasi dan efisiensi penetrasinya

Sediaan	Persamaan regresi menurut Korsmeyer-Peppas	Koefisien regresi (r)	Eksponent (n)	Efisiensi penetrasi (%)* ± SD
F1	Y = 0,3691x – 2,9311	0,9639	0,3691	9,80 ± 0,21
F2	Y = 0,6381x – 2,5995	0,9745	0,6381	75,84 ± 1,65
F3	Y = 0,6048x – 3,4369	0,9530	0,6048	9,42 ± 0,19
F4	Y = 0,4406x – 2,9419	0,9904	0,4406	15,00 ± 0,32

* tiga kali ulangan

Parameter lain yang digunakan untuk evaluasi penetrasi secara *in vitro* dikenalkan oleh Khan dan Rhodes adalah efisiensi penetrasi (EP) (Abdou, 1989). Nilai efisiensi penetrasi merupakan nilai AUC (*area under the curve*) dari jumlah obat yang berpenetrasi per satuan waktu, seperti dalam studi bioavailabilitas/bioekivalensi nilai ini dapat dipedomani untuk membandingkan jumlah dan laju penetrasi obat secara umum. Hasil ANOVA dua arah dan uji t dari nilai efisiensi penetrasi pada Tabel 4 menunjukkan bahwa terdapat perbedaan bermakna nilai EP dari F2 dibandingkan F1 ($F_{hit} > F_{tab}$ 0,05). Demikian juga dengan efisiensi penetrasi griseovulfin dari F3 dan F4. Tidak terdapat perbedaan bermakna nilai EP antara prometazin HCl (hidrofilik) dengan griseofulvin (lipofilik) ($F_{hit} < F_{tab}$ 0,05). Selanjutnya, interaksi antara kedua perlakuan (basis dan zat) sangat berbeda nyata ($F_{hit} > F_{tab}$ 0,01). Hasil ini menunjukkan bahwa meskipun VCO di dalam basis krim dapat meningkatkan penetrasi zat aktif (Lucida et al., 2007 & 2008), namun daya peningkat penetrasi VCO masih jauh lebih kecil bila dibandingkan dengan daya peningkat penetrasi DMSO 10 %. Hasil juga menegaskan bahwa sifat hidrofil dan lipofil zat aktif dalam krim yang mengandung peningkat penetrasi (VCO dan DMSO) tidak mempengaruhi penetrasi zat aktif melalui membran kulit mencit.

Kesimpulan

Terdapat perbedaan bermakna dalam daya peningkat penetrasi VCO dibandingkan terhadap DMSO dalam krim, namun tidak terdapat perbedaan bermakna dalam efisiensi penetrasi antara prometazin HCl dengan griseofulvin meskipun antaraksi kedua perlakuan (basis dan zat) sangat berbeda nyata. Nilai Efisiensi penetrasi menunjukkan bahwa kemampuan VCO 40%

sebagai peningkat penetrasi masih jauh dibandingkan DMSO 10%.

Ucapan terima kasih

Kepada Dra. Netty Suharti, MS, Apt atas bantuan analisis statistika data penelitian ini.

Daftar Pustaka

Abdou, H. M., 1989, *Dissolution, Bioavailability & Bioequivalence*, Mack Publishing Company, Pennsylvania.

Agero AL and Veralle-Rowell VM, 2004, "A randomized double-blind controlled trial comparing extra virgin cocconut oil as a moisturizer for mild to moderate xerosis", *Dermatitis*, Sep ; *15* (3) : 109-16.

Badan Pengawasan Obat dan Makanan, Farmakope Indonesia, 1995, edisi IV, Departemen Kesehatan RI.

Billups, N. F., & N. K. Patel, 1970, "Experiment in physical pharmacy, V, Invitro Release of Medicament From Ointment Bases", *J. Pharm, Educ., 34*.

Enig M G., 2007, *The Health Benefits of Coconuts & Coconut Oil*, www.nexusmagazine.com.

Hadgraft, J. and Richard H. Guy, 1989, *Transdermal Drug Delivery*, Marcel Dekker Inc, New York.

Khsirsagar NA, 2000, Drug Delivery Systems, *Indian Journal of Pharmacology*, 32: S54 – S61.

Lucida H, Hosiana V dan Muharmi V, 2007, Pengaruh *Virgin Coconut Oil* (VCO) Di Dalam Basis Krim Terhadap Penetrasi Zat Aktif , *Jurnal Ilmiah Farmasi*, Vol. IV (2), 105 - 115

Lucida H, Husni P dan Hosiana V, 2008, Kinetika Permeasi Klotrimazol Dari Matriks Basis Krim Yang Mengandung Virgin Coconut Oil (VCO), *Jurnal Riset Kimia*, Vol. 2 (1), 14 - 20

Niazy, EM, 1991, Influence of oleic acid and other permeation promoters on transdermal delivery of dihydroergotamine through rabbit skin, *International Journal of Pharmaceutics*, 67, 97 – 100.

Santoyo, S dan Pygartua, 2000, Effect of skin pretreatment with fatty acids on percutaneous absorption and skin retention of piroxicam after its topical application, *European Journal of Pharmacy and Biopharmaceutics*, 50 , 245 – 250.

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