

REVIEW: STUDI *IN-VIVO* SEDIAAN TRANSDERMAL KETOPROFEN SEBAGAI ANTIINFLAMASI

Qonita Zahra Fadhila, Soraya Ratnawulan Mita, Tiana Milanda
Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang Km 21 Jatinangor
45363 Telp. / Fax. (022) 779 6200
e-mail*: qonitazahrafadhila@gmail.com

ABSTRAK

Ketoprofen merupakan obat analgesik yang bekerja sebagai antiinflamasi. Bentuk sediaan transdermal ketoprofen lebih efektif dan lebih nyaman digunakan dibandingkan bentuk sediaan lainnya, karena mampu menghantarkan obat ke dalam sistem aliran darah dengan lebih baik juga efek samping yang ditimbulkan lebih ringan. Pengujian sediaan transdermal ketoprofen secara *in-vivo* telah dilakukan untuk mengetahui distribusi ketoprofen secara intravena dalam beberapa hewan uji, yang dianalisis menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT).

Kata kunci: ketoprofen, transdermal, *in-vivo*, KCKT.

ABSTRACT

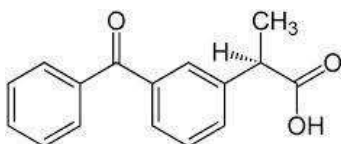
Ketoprofen is an analgesic drug that works as anti-inflammatory. The ketoprofen transdermal dosage form is more effective and more convenient to use than other dosage forms, as it can deliver the drug into the bloodstream system better and the side effects are milder. In-vivo transdermal ketoprofen dosage form analysis has been performed to determine the distribution of ketoprofen intravenously in some test animals, which were analyzed using high performance liquid chromatography (HPLC).

Keywords : ketoprofen, transdermal, *in-vivo*, HPLC

Diserahkan: 30 Agustus 2018, Diterima 1 September 2018

Pendahuluan

Ketoprofen merupakan obat anti inflamasi non steroid (AINS) turunan asam fenil alkanoat yang bekerja sebagai antiinflamasi, antipiretik, analgetik, dan digunakan secara luas sebagai anti reumatik (*rheumatoid arthritis*) (Hosny, 2013).



Gambar 1. Struktur ketoprofen (Depkes RI, 2014).

Aktivitas antiinflamasi ketoprofen dihasilkan melalui inhibisi non selektif pada siklooksigenase dan lipoksigenase (Tripathi, 2008). Ketoprofen dapat menghambat kedua sub tipe enzim siklooksigenase, yaitu COX-1 dan COX-2 (Adachi, 2011).

Ketoprofen tidak memiliki potensi adiktif maupun sedasi, namun praktis tidak larut dalam air serta kecepatan disolusi

dan bioavailabilitas yang rendah (Yamada, 2001). Ketoprofen dapat digunakan secara oral maupun topical. Penggunaan secara topical dapat dilakukan melalui *patch transdermal* (Adachi, 2011).

Obat-obatan golongan AINS yang digunakan secara oral diketahui menyebabkan gangguan pada gastrointestinal, sehingga kurang baik diberikan secara peroral termasuk sediaan ketoprofen. Ketoprofen memiliki waktu eliminasi sangat cepat, sehingga jika dikonsumsi terlalu sering akan terakumulasi di dalam tubuh. Jika jumlahnya mencapai 300 mg, maka akan mengiritasi lambung dan mengakibatkan pendarahan (Chien, 1992; Patil, *et al.*, 2005).

Pemberian ketoprofen secara transdermal dapat dilakukan untuk menghindari gangguan yang terjadi pada pemberian oral, meningkatkan bioavailabilitas obat dan meningkatkan kenyamanan pasien (Chien, 1992). Sistem penghantaran obat secara transdermal mampu menghantarkan obat ke sistem aliran darah dengan efektif, tepat dosis dan dapat menghindari terjadinya *first pass effect*, sehingga mengurangi toksisitas obat (Hartwig, 2011).

Pembahasan

Studi Pelepasan Sediaan Transdermal Ketoprofen

Studi permeasi sediaan transdermal ketoprofen pada kulit manusia secara *in-*

vitro dilakukan untuk mengetahui penetrasi ketoprofen terhadap stratum korneum kulit. Sampel ketoprofen dipotong dari laminasi (disiapkan triplo), lalu dipasangkan ke potongan stratum korneum. Sampel ditempatkan pada sel difusi Franz, lalu dihitung kadarnya menggunakan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT) (Hartwig, 2011).

Pada penelitian sebelumnya diketahui bahwa sediaan transdermal tersebut mampu menembus lapisan kulit tikus jantan galur Wistar, dengan berat 130-160 g dan bebas dari penyakit, secara efektif (Gupta, *et.al.*, 2007).

Hasil analisis data permeasi berupa rata-rata standar deviasi, dimana jumlah kumulatif obat yang menembus kulit diplot sebagai fungsi waktu (t), lalu dihitung pula fluks pada waktu tetap (Jss). Koefisien permeabilitas (Kp) dihitung dengan membagi Jss dengan konsentrasi awal obat di sel donor (Co) (Gowda, 2011).

Studi *In-Vivo* Sediaan Transdermal Ketoprofen

Studi *in-vivo* merupakan pengujian senyawa obat menggunakan keseluruhan organisme hidup, sebagai tindak lanjut dari hasil uji *in-vitro*. Hewan yang lazim digunakan berupa mencit, tikus, serta kelinci, karena sebagian besar organ hewan tersebut memiliki kemiripan dengan organ manusia. Studi *in vivo* ketoprofen telah dilakukan pada berbagai hewan uji seperti

tikus, domba (Ali, *et al.*, 2012), kuda (Rehman, *et al.*, 2012), dan kerbau (Rehman, *et al.*, 2013).

Uji *in-vivo* sediaan ketoprofen dilakukan dengan melihat kadar ketoprofen dalam darah tikus, yang telah diberi sediaan *patch* ketoprofen. Pengukuran kadar ketoprofen dalam darah dilakukan dengan kromatografi cair kinerja tinggi (KCKT). Sediaan transdermal ketoprofen teradministrasi pada stratum korneum kulit. Pengambilan sampel darah dilakukan selama 24 jam pada waktu ke 0, 0,16, 0,33, 0,5, 0,75, 1, 1,5, 2, 2,5, 3, 4, 6, 8, 10, 12 dan 24 jam sebanyak 4-5 mL dari vena jugularis. Sampel dimasukkan ke *vacutainer* yang mengandung antikoagulan, kemudian disentrifugasi (4000 rpm selama 10 menit) untuk memisahkan plasma dari komponen darah lainnya. Plasma darah disimpan pada suhu -20°C untuk analisis selanjutnya (Ali, *et al.*, 2012).

Sebanyak 1 mL asam hidroklorida 1 M ditambahkan ke dalam 1 mL plasma darah, divortex selama 1 menit, lalu ditambahkan 1 mL dietil eter. Campuran divortex kembali pada 4000 rpm selama 10 menit. Supernatan diambil dan dikeringkan dengan cara evaporasi, lalu direkonstitusi dengan 1 mL fase gerak (dapar asetonitril 75:25). Supernatan difilter melalui 0,22 μ m *syringe filter* (Rehman, *et al.*, 2012).

Sebanyak 20 μ L sampel dialirkan ke dalam sistem KCKT melalui *auto*

sampler dengan laju alir 1 mL/menit. Campuran ditambahkan kalium dihidrogen fosfat dan asetonitril (75:25 v/v) sebagai fase gerak. Kolom C18 fase terbalik (5 μ m; 4,6 mm x 250 mm) digunakan sebagai fase diam. Pemisahan dicapai dan kadar ketoprofen melonjak pada menit ke 7,0 (waktu retensi) pada panjang gelombang 254 nm. Suhu ditetapkan pada 30°C, dengan batas kuantifikasi 0,125 μ g. Konsentrasi plasma (μ g/ml) versus profil waktu disiapkan secara semi logaritmik. Kurva standar disiapkan berupa konsentrasi (μ g/mL) versus area (mAU) (Rehman, *et al.*, 2013).

Parameter farmakokinetika dianalisis menggunakan perangkat lunak farmakokinetik, yaitu APO analisis farmakologi MW/PHARM versi 3.02 (Holland, 1987). Analisis dilakukan dengan model dua kompartemen. Parameter yang dihitung (Rehman, *et al.*, 2013). adalah :

$$\text{Dosis} = \text{Cl} \times \text{AUC}$$

$$\text{Cl} = \text{dosis}/\text{AUC}$$

$$\text{VD} = \text{dosis}/\text{kel} \times \text{AUC}$$

$$\text{AUMC} = \text{MRT} \times \text{AUC}$$

$$\text{Vd} = \text{dosis}/\text{konsentrasi pada plasma}$$

$$\text{VDss} = \text{Cl} \times \text{MRT}$$

$$t^{1/2} = 0,693/\text{kel}$$

Perangkat lunak SPSS 13.0 digunakan untuk analisis statistik. Nilai-nilai dinyatakan sebagai individu, rentang, rata-rata, SEM, median dan standar deviasi (Rehman, *et al.*, 2012).

Kesimpulan

Ketoprofen merupakan analgesik yang bekerja sebagai antiinflamasi. Bentuk sediaan transdermal dipilih karena mampu menghantarkan obat pada sistem aliran darah dengan lebih baik, juga efek samping yang ditimbulkan lebih ringan.

Pengujian sediaan transdermal ketoprofen secara *in-vivo* dilakukan untuk mengetahui pengaruh pemberian ketoprofen pada makhluk hidup. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengetahui distribusi ketoprofen secara intravena dalam beberapa hewan uji, yang dianalisis menggunakan KCKT.

Daftar Pustaka

- Adachi, H. 2011. Physical Characteristics, Pharmacological Properties And Clinical Efficacy of The Ketoprofen Patch: A New Patch Formulation. *European Review For Medical And Pharmacological Sciences*, 15(7).
- Ali, A., Afzal, S., Ashraf, M., Amin, S., Javeed, A., Usman, M. 2012. Pharmacokinetic Study of Ketoprofen in Healthy Sheep Under Local Conditions of Pakistan. *The Journal of Animal & Plant Sciences*, 22(3).
- Chien Y.W. 1992. *Concepts and System Design for Rate Controlled Drug Delivery*, 2nd Ed. New York: Marcel Dekker Inc,
- Chien Y.W. 1987. *Controlled Drug Delivery: Fundamentals And Applications*, 2nd Edn. New York: Marcel Dekker Inc.
- Depkes RI. 2014. *Farmakope Indonesia* Edisi 5. Jakarta:Depkes RI.
- Gowda, D.V. 2011. Development And Evaluation Of Ketoprofen Loaded Biopolymerbased Transdermal Film. *Der Pharmacia Lettre*, 3(3).
- Gupta, A.M., Mundhada D.R, Yeole P.G, Pande, V.V. 2007. Studies Of Oleoresins As Penetration Enhancer For Transdermal Patch Of Ketoprofen. *Asian Journal Of Pharmaceutics*, Vol.1, Issue 1
- Hartwig. 2011. Transdermal Delivery Of Ketoprofen Polar Derivatives. *United States Patent*.
- Hosny, M. (2013). Ketoprofen Emulgel: Preparation, Characterization, And Pharmacodynamic Evaluation. *International Journal Of Pharmaceutical Sciences Review And Research* 20 (2), 306-310.
- Patil, P., Praveen, S., Rani, R., & Paradkar, A. (2005). Bioavailability Assessment Of Ketoprofen Incorporated In Gelled Self-Emulsifying Formulation: A Technical Note. *Aaps Pharmscitech* 6(1).
- Rehman, Z.U. Ashraf, M., Khan, M.A., Jabbar, M.A., Rasheed, M.A. 2012. Pharmacokinetics Of Ketoprofen In Healthy Horses In Pakistan. *The Journal Of Animal & Plant Sciences*, 22(3).
- Rehman, Z.U., Ashraf, M., Khan, M.A., Jabbar, M.A., Abbas, M., Khan, M. 2013. Pharmacokinetics Of Ketoprofen In Healthy Buffalo Calves In Pakistan. *The Journal Of Animal & Plant Sciences*, 23(2).
- Tripathi, K.D. 2008. *Essentials Of Medical Pharmacology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publisher (P) Ltd.