

DIMETILSULFOKSID SEBAGAI *ENHANCER* TRANSPOR TRANSDERMAL TEOFILIN SEDIAAN GEL

DIMETHYLSULFOXIDE AS AN ENHANCER OF TRANSDERMAL TRANSPORT OF THEOPHYLLINE IN GEL DOSAGE FORMS

Resty Annisa Damayanti dan Tedjo Yuwono
Fakultas Farmasi Universitas Ahmad Dahlan

ABSTRAK

Dimetilsulfoksid (DMSO), di Jerman sudah dipelajari secara intensif sejak abad ke-19. Bahan ini telah digunakan sebagai obat, sebagai pelarut, dan sebagai enhancer absorpsi obat, baik obat sintetik maupun herbal. Pada studi ini diteliti pengaruh DMSO sebagai enhancer absorpsi transdermal teofilin, yang sediaannya banyak digunakan untuk antiselulit. Percobaan absorpsi secara transdermal ini dilakukan secara in vitro dari sediaan gel, menggunakan kulit tikus jantan galur Wistar dengan alat difusi tipe vertikal. Ada empat formula gel masing-masing mengandung 7% teofilin dan mengandung DMS dengan konsentrasi yang bervariasi antara 0% - 7%. Hasil percobaan menunjukkan bahwa DMSO memiliki potensi enhancer yang besar terhadap permeasi teofilin menembus membran kulit tikus. Makin tinggi konsentrasi DMSO makin tinggi pula nilai fluks. Formula yang mengandung 7% DMSO memberikan peningkatan permeasi teofilin dari 17,9 µg menjadi 139 µg selama 8 jam.

Kata Kunci: DMSO, enhancer, teofilin

ABSTRACT

Dimethylsulfoxide (DMSO) has been intensively studied since the 19th century. This substance is used as a medicine and solvent. It can also be used as an absorption enhancer of various drugs, either synthetical or herbal medicines. This study conducted with DMSO as transdermal absorption enhancer of theophylline, which often used as an anti-cellulite dosage forms. The experiments studied in vitro transdermal absorption of theophylline in gel dosage forms, containing 7% theophylline dan various concentration of DMSO i.e. 0%, 3%, 5% and 7% DMSO respectively. These studies used skin membrane of Wistar strain male rats in a vertical type diffusion Cell. The results indicated that DMSO was very potential as a permeation enhancer theophylline, the formula containing 7% DMSO increased the theophylline transport from 17,9 µg to 139,1 µg.

Key word: DMSO, enhancer, theophylline

PENDAHULUAN

Pada abad ke-19 dimetilsulfoksid (DMSO) sudah mulai teliti secara ekstensif di industri kimia di Jerman (Caprotti and Caprotti, 2012). Bahan ini telah digunakan sebagai obat, pelarut dan dapat pula sebagai *enhancer* dalam proses absorpsi obat, baik secara oral maupun transdermal. Sebagai bahan obat, DMSO memiliki efek antiinflamasi, analgetik, dan sebagai antioksidan. DMSO juga dapat digunakan untuk *amyloidosis*, suatu kondisi di mana beberapa macam protein terdeposit secara abnormal

di jaringan tertentu. Penggunaannya dapat melalui oral, topical, maupun intravena (Baumamm, 2002).

Jacob dan Hershler (2011) telah memaparkan kegunaan DMSO dengan berbagai tujuan, antara lain sangat potensial dalam meningkatkan efek obat antikanker dan membantu penetrasi/transpor obat lewat membran untuk beberapa obat, misalnya: beberapa β -blockers, papaverin hidroklorida, dan efedrin hidroklorida. DMSO dapat pula digunakan sebagai diuretik, vasodilatasi, *muscle relaxation*, pengaruhnya terhadap kadar kolesterol darah, penghalang *platelet aggregation*,

dan proteksi terhadap *ischemic injury* (Anonim, 2013^a; Anonim 2013^b).

Teofilin, aminofilin, dan kafein, masing-masing adalah turunan xantin yang dapat menstimulasi terjadinya lipolisis (Djajadisastra *et al.*, 2008; Kravitz and Achenbach, 2011), sehingga banyak digunakan sebagai obat antiselulit.

Selulit merupakan penyakit metabolisme lemak, terjadi pada jaringan subkutan, menyebabkan tidak meratanya permukaan tubuh, dan terjadi penonjolan pada jaringan adipose. Kelainan metabolisme ini lebih sering terjadi pada wanita daripada pria, biasanya muncul di perut, paha, dan pantat. Bahan obat yang sering digunakan sebagai antiselulit adalah golongan xantin (kafein, teofilin atau aminofilin). Adapun mekanisme terjadinya lipolisis oleh golongan xantin melalui mekanisme inhibisi fosfodiesterase, sehingga bahan tersebut dapat menginduksi terjadinya lipolisis (Baumann, 2002). Sediaan antiselulit yang banyak digunakan adalah *topical* transdermal karena sediaan tersebut lebih aman dan lebih efektif. Kendala pada pemberian obat secara topikal adalah adanya lapisan kulit terluar yaitu *stratum corneum* yang merupakan *barrier* utama penetrasi obat masuk melewati kulit.

Secara garis besar, kulit terdiri dari tiga lapis, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis. Epidermis tersusun dari beberapa lapisan. Lapisan kulit terluar adalah *stratum corneum*, di bawahnya meliputi *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum*, dan *stratum germinativum* (Donnelly *et al.*, 2012). *Stratum corneum* merupakan lapisan *barrier* utama, tersusun oleh 25 sampai 30 lapis sel yang sudah mati, dan terdiri dari lipid (fosfolipid, glikolipid, kolesterol sulfat, dan protein) (Kumar *et al.*, 2011). Tebal lapisan *stratum corneum* ini pada manusia antara 10 – 50 µm dan pada *hairless mouse* hampir sama yaitu antara 10 – 40 µm (Higuchi *et al.*, 1985). Hasil percobaan Kolb *et al.*, cit. Jacob dan Herschler 1983, yang membandingkan absorpsi transdermal antara tikus dan manusia dengan menggunakan label DMSO (S35) menunjukkan bahwa DMSO yang dilabel, yang dicobakan pada kulit manusia, 5 menit setelah pemberian sudah muncul di darah, sedangkan pada tikus perlu waktu 10 menit.

DMSO dapat merubah konformasi keratin *stratum corneum* dari *α-helical conformation* menjadi *β-sheet conformation* (Frommer and Neubert, 2006). DMSO dapat meningkatkan fluks obat melalui interaksinya dengan lipid pada *stratum corneum* dan merubah struktur protein, sehingga menyebabkan terjadinya perubahan nilai koefisien partisinya (Shembale *et al.*, 2010). Perubahan-perubahan ini yang menjadi dasar bagi DMSO untuk dapat berperan sebagai *enhancer* yang berpenetrasi ke dalam membran kulit melalui proses difusi.

Proses difusi merupakan proses *mass-transfer*. Proses transfer massa yang terjadi secara alami

mengikuti Hukum Fick pertama (Martin *et al.*, 1993), ditunjukkan melalui persamaan (1).

$$J = \frac{dM}{S \cdot dt} \dots \dots \dots (1)$$

dengan, J adalah fluks yaitu jumlah massa zat (M) yang berdifusi melalui satuan unit luas bidang difusi (A) per satuan waktu (t), dan besarnya fluks ini sebanding dengan konsentrasi gradien, dengan persamaan (2).

$$J = -D \frac{dC}{Dx} \dots \dots \dots (2)$$

dengan D adalah koefisien difusi, C adalah konsentrasi, dan x adalah jarak gerakan tegak lurus dari permukaan batas tersebut. Tanda negatif pada persamaan (2) menunjukkan difusi berjalan dengan arah berlawanan dengan naiknya konsentrasi, berarti difusi berjalan seiring dengan menurunnya konsentrasi (Martin *et al.*, 1993).

Jika suatu proses difusi melalui membran dengan luas A dan tebal h, serta konsentrasi di kedua permukaan membran berturut-turut adalah C₁ dan C₂, dengan menggabungkan persamaan (1) dan (2) akan didapat persamaan (3).

$$J = \frac{dM}{A dt} = D \frac{C_1 - C_2}{h} \dots \dots \dots (3)$$

Konsentras C₁ dan C₂ tidak diketahui, yang diketahui adalah konsentrasi kedua kompartemen yang dipisahkan oleh membran, misalkan konsentrasi masing-masing kompartemen adalah C_d dan C_r, maka C₁ dan C₂ berturut-turut dapat diganti dengan mengalikan koefisien partisi K atau dapat ditunjukkan melalui persamaan (4).

$$K = \frac{C_1}{C_d} = \frac{C_2}{C_r} \dots \dots \dots (4)$$

Jika kondisi dalam keadaan sink (C₂ <<< C₁), maka persamaan (3) dapat ditulis dalam bentuk lain yaitu persamaan (5).

$$\frac{dM}{A dt} = \frac{D K C_d}{h} = P C_d \dots \dots \dots (5)$$

dengan P adalah permeabilitas adalah DK/h. Jika persamaan (5) diintegrasikan akan diperoleh persamaan (6).

$$\frac{M}{A} = \frac{D K C_d}{h} = (t - t_L) \dots \dots \dots (6)$$

Dari hubungan antara M/A dan t akan diperoleh persamaan linear dengan *slope* = fluks = (DKC_d)/h. Jika *slope* kurva tersebut diekstrapolasikan ke sumbu t (waktu), akan

memotong sumbu tersebut di titik t_L atau *lag-time*, dan *lag-time* ini diasumsikan sebagai waktu yang diperlukan suatu penetran untuk menyamakan konsentrasinya dalam membran yang ditunjukkan dalam persamaan (7) (Martin *et al.*, 1993).

$$t_L = \frac{h^2}{6D} \quad (7)$$

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui kemampuan DMSO dalam meningkatkan penetrasi teofilin melalui membran kulit tikus dari sediaan gel dengan menggunakan sel difusi Franz yang telah dimodifikasi.

METODE PENELITIAN

Alat

Alat yang digunakan pada penelitian ini adalah sel difusi Franz yang dimodifikasi, yang dibuat oleh Bengkel Fisika FMIPA UGM Yogyakarta, magnetic stirrer (Thermoline dilengkapi magnetic bar), alat bedah, spektrofotometer UV-Vis (Shimadzu 1700), pH-meter (Tipe pH3110 set 2, Germany), dan alat-alat untuk preparasi pembuatan sediaan gel.

Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah teofilin *extra pure* (E Merck), dan dimetilsulfoksid, carbopol 940, trietanolamin, metil paraben, dan propil paraben. Masing-masing bahan tersebut dengan derajat farmasetis. Bahan-bahan lainnya yang digunakan adalah dinatrium fosfat p.a., kalium diforfat p.a., kalium klorida p.a., natrium klorida p.a., NaOH p.a., HCl p.a., (masing-masing dari E. Merck), serta tikus galur Wistar jantan umur sekitar 2 bulan.

Jalannya Penelitian

1. Tahap Persiapan

Dibuat larutan NaOH 0,1 M; HCl 0,1 M, larutan PBS (*Phosphate Buffer Saline*) 0,1 M dengan pH 7,4, dan larutan stok teofilin dalam PBS 0,1 M dengan pH 7,4.

2. Pembuatan Kurva Baku Teofilin

Pembuatan kurva baku diawali dengan penentuan panjang gelombang serapan maksimum, pembuatan seri larutan teofilin dalam pelarut PBS 0,1 pH 7,4 konsentrasi 0,02-16,0 $\mu\text{g/mL}$, penentuan LOD dan LOQ, kemudian diambil kadar yang absorbansinya di atas LOQ, lalu dibuat persamaan regresi linear hubungan antara konsentrasi teofilin dan absorbansinya. Hal tersebut dinyatakan sebagai persamaan kurva baku untuk menghitung kadar sampel.

3. Formulasi Pembuatan Gel Teofilin

Formula sediaan gel teofilin dibuat dengan variasi konsentrasi DMSO, dengan komposisi seperti dipaparkan pada tabel I.

Beberapa langkah pembuatan gel teofilin yaitu: teofilin dilarutkan dalam larutan DMSO dalam air yang tersedia, kemudian metil paraben dan propil paraben dilarutkan pula dalam campuran tersebut. Carbopol 940 setelah dikembangkan lalu dicampur dengan larutan di atas dalam mortir, diaduk sampai homogen, lalu trietanolamin diteteskan, selanjutnya campuran diaduk sampai terbentuk gel yang jernih.

4. Penyiapan Kulit Tikus

Tikus dikorbankan kemudian diambil kulit punggungnya untuk digunakan sebagai model membran. Lemak pada lapisan kulitnya dihilangkan, dipotong bentuk bulat dengan ukuran diameter sesuai dengan ukuran di sel difusi. Kulit yang sudah dipotong dan dibentuk lalu direndam dalam larutan PBS 0,1 M dan pH 7,4 untuk proses hidrasi selama 1 jam.

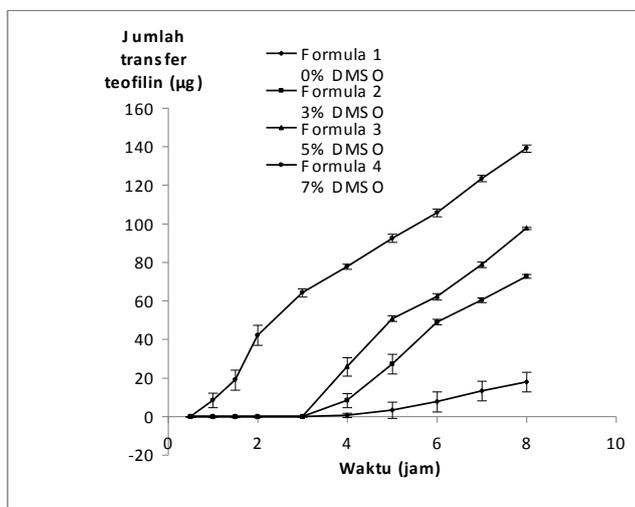
5. Uji Difusi *In Vitro* Gel Teofilin

Uji *in vitro* dilakukan dengan alat *vertical diffusion cell*. Potongan kulit dipasang di antara kompartemen donor dan reseptor. *Stratum corneum*-nya menghadap ke kompartemen donor. Kompartemen reseptor diisi 20,0 mL larutan PBS 0,1 pH 7,4 dan komponen donor diisi 3

Tabel I. Formulasi Gel Teofilin dengan Berbagai Konsentrasi DMSO

Bahan	Kadar DMSO			
	F1 (0%)	F2 (3%)	F3 (5%)	F4 (7%)
Teofilin	7	7	7	7
Carbopol	2	2	2	2
Trietanolamin	0,5	0,5	0,5	0,5
DMSO	0	3	5	7
Metil paraben	0,2	0,2	0,2	0,2
Propil paraben	0,1	0,1	0,1	0,1
Aquades	ad 100	ad 100	ad 100	ad 100

Gambar 1. Profil Transpor Teofilin Melalui Membran Kulit Tikus dari Sediaan Gel yang Mengandung DMSO dengan Berbagai Konsentrasi



Tabel II. Nilai Fluks, Lag Time dan Koefisien Difusi Transfer Teofilin dari Sediaan Gel yang Mengandung DMSO dengan Berbagai Konsentrasi

Sediaan	Fluks ($\mu\text{g cm}^{-2} \text{jam}^{-1}$)	Lag time (jam)	D($\text{cm}^2 \text{det}^{-1}$) $\times 10^{-3}$
Formula 1	4,3 \pm 1,0	4,0 \pm 0,7	2,3 \pm 0,2
Formula 2	26,0 \pm 1,1	4,0 \pm 0,6	2,7 \pm 0,6
Formula 3	27,2 \pm 1,5	3,2 \pm 0,6	3,5 \pm 0,7
Formula 4	44,5 \pm 1,9	1,1 \pm 0,4	12,0 \pm 8,6

gram gel teofilin. Pengadukan dilakukan di kompartemen reseptor dengan kecepatan 50 rpm dan suhu dipertahankan pada 35°C. Sampel larutan di kompartemen reseptor diambil setelah 0,5 jam, 1 jam dan berikutnya sampel diambil tiap jam sampai 8 jam. Sampel diambil 2 mL tiap kali pengambilan dan volume yang diambil diganti larutan PBS dengan volume yang sama. Sampel yang diambil kemudian ditentukan konsentrasi teofilinnya. Setiap uji dilakukan replikasi 5 kali. Dari hasil percobaan ini dapat ditentukan besarnya fluks, permeabilitas, dan efisiensi transpor teofilin.

6. Analisis Hasil

Dengan menggunakan kurva baku, data yang diperoleh masing-masing sampel ditentukan konsentrasinya. Jumlah kumulatif teofilin yang ditranspor diplotkan sebagai fungsi waktu dan akan diketahui masa tunak (*steady state*). Setelah diketahui masa tunaknya, ditentukan harga fluks dengan persamaan (6), lag time, koefisien difusi dengan persamaan (7) dan efisiensinya. Data yang diperoleh kemudian diuji statistik dengan taraf kepercayaan 95%.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Scanning pembuatan kurva baku mendapatkan serapan panjang gelombang maksimum teofilin pada 272,2 nm, harga LOD sebesar 1,086 $\mu\text{g/mL}$, dan harga LOQ sebesar 3,530 $\mu\text{g/mL}$. Hasil plot antara absorbansi sebagai fungsi konsentrasi diperoleh persamaan kurva baku $Y = 0,050 X + 0,038$ dengan $r = 0,9950 > 0,4973$ (r -tabel), sehingga ada hubungan signifikan antara konsentrasi dan absorbansi.

Selanjutnya gel masing-masing formula dilakukan uji transfer *in vitro* dengan menggunakan sel difusi selama 8 jam dan 5 kali replikasi untuk tiap formula. Hasil ini kemudian ditentukan jumlah transfer teofilin sebagai fungsi waktu, dihitung pula nilai fluks, lag time, dan koefisien difusi transpor teofilin melalui membran kulit tikus. Hasil uji transfer teofilin dapat ditunjukkan pada gambar 1.

Dari gambar 1 terbukti bahwa penambahan DMSO dapat meningkatkan transfer teofilin. Semakin tinggi konsentrasi DMSO, semakin besar pula kemampuan DMSO sebagai enhancer. Dalam percobaan tersebut digunakan konsentrasi tertinggi DMSO 7%. Pada konsentrasi ini ternyata belum maksimal sebagai enhancer, dari hasil percobaan pada

kadar 7 % DMSO kurva transfer teofilin belum sampai menunjukkan nilai puncak.

Dengan demikian pada konsentrasi yang lebih tinggi dapat diperkirakan dapat lebih meningkatkan transfer teofilin. Karena 60 % merupakan batas kritik DMSO dapat menimbulkan iritasi pada kulit (Trommer and Neubert, 2006), maka ada harapan sediaan gel teofilin selain dapat sebagai antiselulit yang efektif menghasilkan efek di perifer, sangat mungkin dapat digunakan sebagai antiasma dengan mengatur menaikkan konsentrasi DMSO agar kadar teofilin dalam plasma dapat mencapai level plasma terapeutik pada pengobatan asma. Pemberian teofilin rute transdermal selain lebih aman juga lebih nyaman digunakan dibandingkan pemberian melalui rute yang lain.

Hasil perhitungan nilai fluks, *lag time*, dan koefisien difusi masing-masing formula dapat dilihat pada tabel II.

Di tabel II terlihat bahwa dengan menaikkan konsentrasi DMSO, baik fluks maupun koefisien difusinya meningkat, sedangkan *lag time*nya menurun. Mengacu persamaan (7) bahwa *lag time* sebanding dengan h^2 , dapat disimpulkan bahwa DMSO memiliki kemampuan memodifikasi membran atau berpengaruh terhadap ketebalan membran, terutama sel-sel mati *stratum corneum* yang menjadi *barrier* utama, dan ini yang menjadi dasar mengapa fluks dan koefisien difusinya meningkat.

Dari uji statistik menunjukkan bahwa fluks pada konsentrasi DMSO rendah (0%; 3%; 5%) tidak menunjukkan perbedaan bermakna, tetapi pada konsentrasi DMSO yang lebih tinggi dengan konsentrasi 7% DMSO, semua formula menunjukkan perbedaan bermakna dengan formula 4.

KESIMPULAN

Dari hasil percobaan dapat diambil kesimpulan bahwa konsentrasi DMSO dalam sediaan gel sangat mempengaruhi permeabilitas membran terhadap teofilin. Semakin tinggi konsentrasi DMSO, semakin besar pula penetrasi teofilin pada membran. Penambahan 7% DMSO dapat meningkatkan fluks dan koefisien difusinya berturut-turut 10,3 kali dan 5,2 kali.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 2013^a, Find a Vitamin or Supplement DMSO (Dimethylsulfoxide), WebMD, diakses 26/02/2013, <http://www.webmd.com>
- Anonim, 2013^b, Active Ingredient: dimethyl Sulfoxide – Brads, Medical Use, Clinical Data, *Ingredient Info, DrugLib.com* diakses 26/02/2013 13:10, <http://www.druglib.com>

- Baumann, L., 2002, *Cosmetic Dermatology Principles and Practice*, 119, Me McGraw-Hill Company, New York
- Capriotti, K., and Capriotti, J.A., 2012, Dimethyl Sulfoxide, *J. Clin. Aestet. Derm.*, 5 : 24-26
- Djajadisastra, J., Iskandarsyah, and Novitasari, R., 2008, Pengaruh Bentuk AHA (Asam Laktat) terhadap Penetrasi Kafein sebagai Antiselulit dalam Sediaan Krim, Gel, dan Salep secara *In Vitro*, *Preceeding Kongres Ilmiah ASFI XVI*, 1 - 9
- Djajadisastra, J., Sutriyo, and Anggraeni, 2008, Pengaruh Bentuk Sediaan Krim, Gel, dan Salep terhadap Penetrasi Aminofilin sebagai Antiselulit menggunakan Sel Difusi Franz, *Preceeding Kongres Ilmiah ASFI XVI*, 1 - 9
- Donnelly, R.F., Singh, T.R.R., Morrow, D.I.J., and Woolfson, A.D., 2012, *Microneedle-mediated Transdermal and Intradermal Drug Delivery*, 1st Ed., 1-5, Wiley & Sons, Ltd., USA
- Higuchi, W., Fox, J.L., Knutson, K., Anderson, B.D., and Flynn, G.L., 1985, The Dermal Barrier to Local and Systemic Drug Delivery in: Borchardt, R.T., Repta, A.J., and Stella, V.J., (Ed.), *Directed Drug Delivery*, 97 – 117, Humana, New Jersey
- Jacob, S.W., and Herschler, R., 1983, *Pharmacology of DMSO*, DMSO Background Literature, diakses pada 26/02/2013, 12:45, <http://www.dmso.org/articles/information/herschler.htm>
- Kravitz, L., and Achenbach, N.J., 2006, Cellulite: A Review of Its Anatomy, Physiology and Treatment, *Untitled Document*, <http://dev.1simpleviewinc.com> diakses tanggal 1 Maret 2013
- Kumar, S., Jain, S.K., Prajapati, S.K., 2011, Chemical Penetration Enhancer DMSO on In Vitro Skin Permeation of Acyclovir Transdermal Microencapsulation Formulation, *Int. J. Drug Deliv.*, 3 : 83 - 94
- Martin, A., Bustamante, P., and Chun, A.H.C., 1993, *Physical Pharmacy: Physical Chemical Principles in the Pharmaceutical Sciences*, 4th Ed., 325 – 332, Lea & Febiger, Philadelphia
- Shembale, A.I., Borole, D.K., and Lohiya, R.T., 2010, Useful Permeation Enhancers for Transdermal Drug Delivery: A Review, *Int. J. Pharm. Research & Developments*, 5 July 2012, www.jpdr.com
- Trommer, H., and Neubert, R.H.H., 2006, Overcoming the Stratum Corneum: The Modulation of Skin Penetration, *Skin Pharmacology and Physiology*, 19 : 106 - 121