

Formulasi dan karakterisasi *pentoxifylline* gel sebagai *antiinflamasi topical*

Deasy Vanda Pertiwi*, Yusa Ristiawati, Syamsy Salsabilla Riasty Putri Jumaldi

Fakultas Farmasi, Universitas Ahmad Dahlan

*Email: deasy.pertiwi@pharm.uad.ac.id

Abstrak

Pentoxifylline merupakan senyawa turunan metil-xanthine yang memiliki efek anti inflamasi. Salah satu bentuk rute pemberian sediaan antiinflamasi untuk peradangan ringan adalah secara topikal. Dengan sediaan topikal diharapkan terapi terhadap peradangan ringan akan lebih praktis dan efektif. Oleh karena itu, dibutuhkan sistem sediaan yang dapat menghantarkan obat menembus kulit dengan lebih baik. Hidrogel merupakan bentuk sediaan farmasi yang digunakan secara topikal atau dioleskan pada permukaan kulit yang terbentuk oleh jaringan polimer hidrofilik yang terikat silang dan memiliki kapasitas mengembang (swelling) dengan menyerap air namun tidak larut karena adanya ikatan silang. Pembuatan hidrogel akan meningkatkan viskositas sediaan sehingga tepat diaplikasikan di kulit. Pentoxifylline diformulasikan menjadi sediaan hidrogel berbasis polimer larut air seperti HPMC dan PVA. Kombinasi polimer HPMC dan PVA diperoleh berdasarkan desain D-optimal dari design expert 10 trial. Sebagai respon untuk menentukan formula optimum adalah daya sebar gel, viskositas, dan swelling index. Dari hasil optimasi diperoleh formulasi. Hidrogel pentoxifylline yang dihasilkan memiliki karakteristik antara lain berupa gel jernih transparent, pH 6, nilai daya sebar 5,031 g.cm/dtk, swelling index 102,33 % dan viskositas 1864,64 cps

Kata Kunci: antiinflamasi topical; design expert; karakterisasi; gel; pentoxifylline

1. Pendahuluan

Pentoxifylline merupakan senyawa turunan metil-xanthine yang memiliki efek anti inflamasi. Pentoxifylline juga banyak digunakan untuk terapi pada berbagai kondisi dermatologi (Ahmadi & Khalili, 2016). Mekanisme aksi yang dimiliki pentoxifylline baik seluler maupun molekuler banyak diteliti, antara lain immunomodulator, antitumor nekrosis faktor (TNF- α), hemoragical, antifibrinolitik, dan berefek pada sel endothelial dan adhesi molekul. Pentoxifylline memiliki mekanisme sebagai antiinflamasi dengan menghambat TNF- α yang merupakan mediator inflamasi (Cavalcanti et al., 2016) (Hassan et al., 2014). Pentoxifylline sebagai anti inflamasi dan penyembuh luka jika diberikan secara oral memberikan efek yang tidak signifikan karena bioavailabilitas yang rendah, sehingga perlu dikembangkan suatu sediaan topikal agar efek penyembuhan luka lebih efektif (Siang et al., 2014) (Babaei et al., 2013).

Terapi antiinflamasi dapat diberikan melalui berbagai bentuk sediaan, sesuai dengan tujuan terapinya. Untuk gangguan inflamasi atau peradangan ringan pada bagian luar tubuh seperti kulit atau peradangan sendi, seringkali digunakan bentuk sediaan topikal (Yazdanpanah et al., 2015). Pentoxifylline dapat digunakan sebagai antiinflamasi topikal (Ahmadi & Khalili, 2016). Oleh karena itu, perlu dikembangkan bentuk sediaan topikal yang tepat dan praktis sebagai penghantar obat tersebut (Pratimasari et al., 2015).

Hidrogel merupakan sediaan semipadat yang terbentuk oleh jaringan hidrofilik yang memiliki kemampuan mengembang (swelling) dengan menyerap air atau cairan biologis namun tidak larut karena adanya ikatan silang (Peppas et al., 2000). Polimer larut air yang digunakan dalam formulasi hidrogel ini adalah HPMC dan PVA. Hidrogel mampu menciptakan kondisi lembab pada permukaan kulit dan akan mengurangi pembengkakan pada daerah peradangan sehingga akan mempercepat proses penyembuhan. Hal tersebut akan meningkatkan kenyamanan penggunaan (Edy, 2016).

Polimer merupakan bagian penting dalam sistem penghantaran obat secara transdermal. Sebelum obat berpenetrasi melewati kulit menuju sirkulasi darah, molekul obat harus dapat berdifusi melalui polimer (Aranaz et al., 2009). Polimer hidrofilik akan meningkatkan permeabilitas matriks transdermal, sehingga difusi obat melewati kulit akan berlangsung lebih cepat. Polimer hidrofobik akan menurunkan laju pelepasan obat (Gulrez et al., 2011; Peppas et al., 2000). Hidroksi metil selulosa (HPMC) banyak digunakan dalam formulasi oral dan topikal. Bersifat tidak beracun, tidak menimbulkan alergi, dan tidak mengiritasi kulit. HPMC bersifat larut dalam air (Rowe et al., 2009). Polimer polyvinyl alcohol (PVA) bersifat tidak beracun, tidak menimbulkan sensitisasi, dan tidak menyebabkan iritasi, serta bersifat mudah larut dalam air (Rowe et al., 2009). Hidrogel mampu

menciptakan kondisi lembab pada permukaan kulit dan akan mengurangi pembengkakan pada daerah peradangan sehingga akan mempercepat proses penyembuhan. Hal tersebut akan meningkatkan kenyamanan penggunaan (Edy, 2016). Formulasi Pentoxifylline dalam sediaan hidrogel akan meningkatkan penetrasinya ke dalam kulit sehingga tepat diaplikasikan di permukaan kulit (Zhu et al., 2009).

Pada penelitian ini, Pentoxifylline yang mudah larut dalam air diformulasikan ke dalam hidrogel yang basisnya berupa polimer larut air. Polimer sebagai pembentukan hidrogel adalah PVA dan HPMC. Kombinasi polimer diharapkan dapat mengontrol karakteristik fisik dari sediaan hidrogel terutama daya sebar, swelling index dan viskositasnya. Dengan komposisi formula hidrogel tersebut diharapkan menghasilkan sediaan hidrogel Pentoxifylline yang stabil dan dapat sistem penghantaran transdermal yang baik.

2. Metode Penelitian

2.1. Alat dan Bahan

Kertas pH, mikropipet, multistirer, neraca analisis digital, magnetic stirrer, alat uji daya sebar, viscosimeter (Rheosys Merlyn VR2). Bahan-bahan yang digunakan adalah Pentoxifylline, akuades, PVA, HPMC, Propilen glikol

2.2. Desain Formula Emulsi

Rancangan formula hidrogel menggunakan kombinas gel PVA dan HPMC program Design Expert versi 7.1.5. Dua komponen variabel bebas, yaitu komponen HPMC dan komponen PVA.

Tabel 1. Batas komponen HPMC dan PVA

Komponen	Batas Bawah	Batas atas
HPMC	1,5%	3%
PVA	1%	2,5%

2.3. Pembuatan Hidrogel Pentoxifylline

Sebagian aquades dipanaskan hingga suhu 90°C. HPMC selanjutnya dimasukkan ke dalam air panas tersebut secara perlahan. Larutan HPMC diaduk hingga homogen dan didiamkan selama semalam dalam kulkas hingga membentuk massa gel kental. PVA dan Pentoxifylline dilarutkan dalam sebagian aquades dan kemudian dimasukan ke dalam gel, kemudian diaduk secara perlahan-lahan. Campuran tersebut diaduk dengan bantuan stirrer hingga Pentoxifylline larut sempurna dan homogen.

2.4. Karakterisasi Hidrogel Pentoxifylline

2.4.1. Pemeriksaan organoleptis

Pemeriksaan dilakukan secara visual dengan melihat hidrogel yang dibuat berdasarkan warna, bau, dan bentuknya.

Uji daya sebar

Sejumlah 0,5 gram hidrogel diletakan di bagian tengah alat uji daya sebar. Kaca penutup bagian atas ditimbang, kemudian diletakkan pada alat tersebut. Kaca penutup dibiarkan selama 1 menit, kemudian diukur diameter hidrogel dengan 4 sisi pengukuran. Beban seberat 50, 100, 150, 200, dan 250 gram selanjutnya diberikan ke dalam alat uji daya sebar dengan interval 1 menit. Diameter hidrogel diukur dengan 4 sisi pengukuran pada setiap pemberian beban dan waktu yang telah ditentukan.

Uji viskositas

Uji viskositas dilakukan dengan menggunakan alat viscosimeter VT-04. Pemilihan rotor disesuaikan dengan viskositas gel, kemudian rotor dipasang ke dalam alat uji viskositas. Hidrogel dimasukan ke cup viscosimeter hingga mencapai tanda pada rotor (penanda jarum tepat pada angka 0). Viscosimeter dihidupkan hingga jarum penunjuk stabil. Jarum penunjuk yang stabil menunjukkan besarnya viskositas hidrogel tersebut. Setelah itu, dicatat viskositas sediaan hidrogel pentoxyfilline.

Swelling index

Sejumlah 1 gr gel dilarutkan dalam 25 mL air dan disimpan selama 24 jam. Larutan selanjutnya disaring dengan saringan Millipore (0,45 µm). gel yang mengembang kemudian ditimbang untuk menentukan swelling index sediaan gel. Penentuan formula optimum emulsi minyak cengkeh.

3. Hasil dan Pembahasan

3.1. Desain Formula Gel Pentoxifylline

Desain formula gel pentoxifylline ditentukan menggunakan Design expert versi 10 trial dengan komponen PVA, HPMC dan Pentoxifylline. Hasil analisis Design expert menghasilkan sebelas kandidat formula (Tabel 2).

Tabel 2. Desain optimasi formula hydrogel pentoxifylline

Formula	HPMC (gr)	PVA (gr)	Pentoxifilline (gr)	PG (gr)
1	0.469	0.531	1.25	2.5
2	0.656	0.344	1.25	2.5
3	0.563	0.438	1.25	2.5
4	0.750	0.250	1.25	2.5
5	0.375	0.625	1.25	2.5
6	0.750	0.250	1.25	2.5
7	0.750	0.250	1.25	2.5
8	0.563	0.438	1.25	2.5
9	0.563	0.438	1.25	2.5
10	0.375	0.625	1.25	2.5
11	0.375	0.625	1.25	2.5

3.2. Karakterisasi Sediaan

3.2.1. Daya Sebar Gel

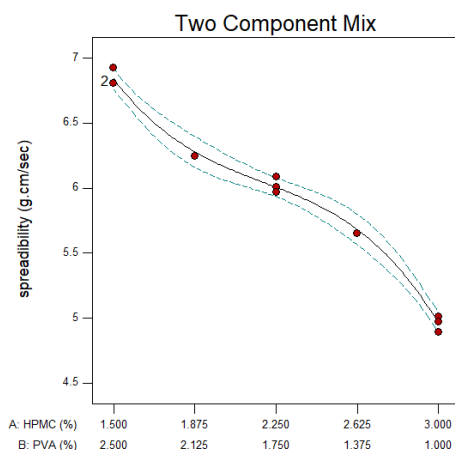
Hasil uji daya sebar dengan kombinasi polimer HPMC dan PVA dari kandidat formula dianalisis dengan Design Expert versi 10.0.1

Hasil analisis statistik ANOVA dalam Design Expert seperti pada tabel III menunjukkan bahwa sebelas formula tersebut memberikan nilai probabilitas sebesar $<0,0001$ ($p < 0,05$) yang berarti daya sebar masing-masing formula memiliki perbedaan yang signifikan sehingga daya sebar dapat digunakan sebagai salah satu respon dalam desain untuk menentukan dan memprediksi formula optimal gel pentoxifylline. Nilai probabilitas *lack of fit* menunjukkan besaran perbedaan antara model persamaan yang diprediksi dengan hasil observasi. Nilai probabilitas hasil analisis *lack of fit* sebesar $0,4457$ ($p > 0,05$) menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan yang bermakna antara data hasil prediksi dari model.

Prediksi model persamaan yang sesuai dengan hasil observasi untuk daya sebar kombinasi basis HPMC dan PVA menghasilkan persamaan sebagai berikut:

$$Y = -0,38337(A) + 4,72441(B) - 0,62776(AB) + 0,54440(AB(A-B))$$

Ket : Y= daya sebar ; A=komposisi HPMC; B=komposisi PVA



Gambar 1. Grafik hubungan antara fraksi kombinasi HPMC dengan PVA terhadap daya sebar

Persamaan tersebut merupakan *cubic* dari *Simplex Lattice Design (actual component)* yang disarankan oleh software Design Expert 10.0.1. Pengaruh terbesar terhadap daya sebar diberikan oleh komponen PVA dengan nilai koefisien 4,72441. Komponen HPMC dan interaksi antara HPMC dan PVA berpengaruh menurunkan daya sebar gel.

3.2.2. Swelling Index

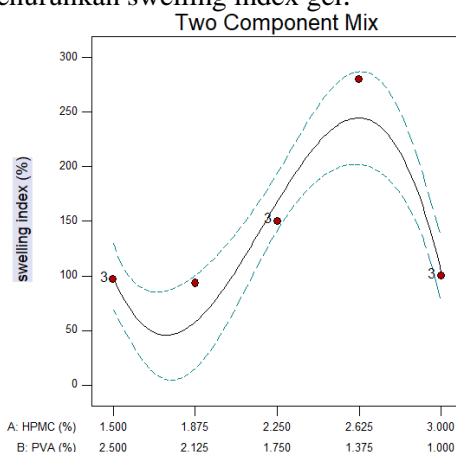
Hasil uji swelling index kandidat formula gel pentoxyfilline dianalisis dengan Design Expert versi 10.0.1. Hasil analisis statistik ANOVA dalam Design Expert menunjukkan bahwa sebelas formula tersebut memberikan nilai probabilitas sebesar 0,0011 ($p < 0,05$) yang berarti swelling index masing-masing formula memiliki perbedaan yang signifikan sehingga swelling index dapat digunakan sebagai salah satu respon dalam desain untuk menentukan dan memprediksi formula optimal gel pentoxyfilline.

Prediksi model persamaan yang sesuai dengan hasil observasi untuk daya sebar kombinasi basis HPMC dan PVA menghasilkan persamaan sebagai berikut:

$$Y = -687,07885(A) + 1371,18427(B) - 320,36971(AB) + 292,35358(AB(A-B))$$

Ket : Y= daya sebar ; A=komposisi HPMC; B=komposisi PVA

Persamaan tersebut merupakan *cubic* dari *Simplex Lattice Design (actual component)* yang disarankan oleh software Design Expert 10.0.1. Pengaruh terbesar terhadap swelling index diberikan oleh komponen PVA dengan nilai koefisien 1371,18427. Komponen HPMC dan interaksi antara HPMC dan PVA berpengaruh menurunkan swelling index gel.



Gambar 3. Grafik hubungan antara fraksi kombinasi HPMC dengan PVA terhadap swelling index

3.2.3. Viskositas

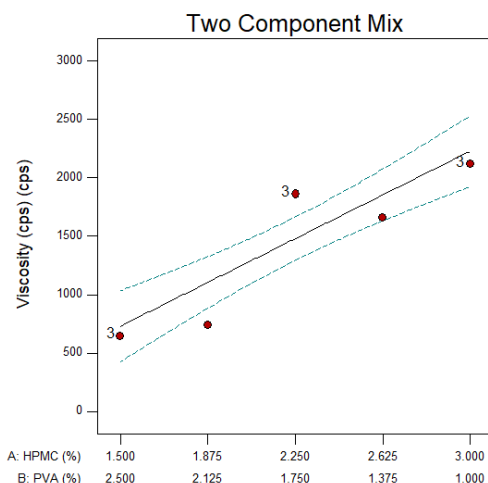
Hasil analisis statistik ANOVA uji viskositas menunjukkan bahwa sebelas formula tersebut memberikan nilai probabilitas sebesar $< 0,0001$ ($p < 0,05$) yang berarti viskositas masing-masing formula memiliki perbedaan yang signifikan sehingga viskositas dapat digunakan sebagai salah satu respon dalam desain untuk menentukan dan memprediksi formula optimal gel pentoxyfilline.

Prediksi model persamaan yang sesuai dengan hasil observasi untuk daya sebar kombinasi basis HPMC dan PVA menghasilkan persamaan sebagai berikut:

$$Y = 806,35082(A) - 191,90559(B)$$

Ket: Y= daya sebar ; A=komposisi HPMC; B=komposisi PVA

Persamaan tersebut merupakan *cubic* dari *Simplex Lattice Design (actual component)* yang disarankan oleh software Design Expert 10.0.1. Pengaruh terbesar terhadap viskositas diberikan oleh komponen HPMC dengan nilai koefisien 806,35082.



Gambar 4. Grafik hubungan antara fraksi kombinasi HPMC dengan PVA terhadap viskositas

3.2.4. Pemilihan Formula Optimal

Pemilihan formula optimal gel pentoxyfilline dengan kombinasi HPMC dan PVA dilakukan dengan memasukkan respon-respon yang menunjukkan nilai yang signifikan pada tiap run formulanya, respon-respon tersebut adalah daya sebar, swelling index dan viskositas. Pemilihan formula optimal dilakukan dengan bantuan software Design Expert versi 10.0.1.

Tabel 3. Hasil Optimasi Formula Hidrogel Pentoxyfilline

No	HPMC	PVA	Desirability	
1	2,511	1,489	0,585	Selected
2	1,500	2,500	0,180	

Batasan respon daya sebar dan swelling index dipilih nilai yang maksimal, sedangkan respon nilai viskositas diambil yang 100-12000 cps. Optimasi formula dengan Design expert menghasilkan dua formula yang dapat dipilih sebagai formula optimal seperti pada tabel III.

Desirability merupakan nilai yang menunjukkan pencapaian suatu model yang digunakan dalam mencapai target formula yang diharapkan. Nilai desirability berkisar antara 0-1. Nilai yang dipilih adalah suatu nilai yang paling mendekati 1, sehingga dipilih formula dengan desirability 0,585.

Hasil prediksi dari formula optimal yang akan dipilih memberikan nilai daya sebar 5,806 g.cm/dtk, swelling index 235,670 % dan viskositas 1738,633 cps.

3.2.5. Verifikasi Formula Optimal Hidrogel Pentoxyfilline

Hidrogel pentoxyfilline yang diperoleh dari optimasi dibuat dengan proses yang sama seperti formula run 1 sampai 11. Hidrogel pentoxyfilline memiliki tampilan yang sama seperti formula run 1 sampai 11 berupa gel kental berwarna jernih. Verifikasi dilakukan terhadap hasil prediksi yang diperoleh dari design expert dibandingkan dengan formula optimal yang dipilih. Hasil uji observasi formula dihasilkan data nilai daya sebar 5,031 g.cm/dtk, swelling index 102,33 % dan viskositas 1864,64 cps.

4. Kesimpulan

Hidrogel pentoxyfilline dengan kombinasi basis HPMC dan PVA mampu menghasilkan sediaan penyembuh luka yang baik dengan karakteristik Hasil uji observasi formula dihasilkan data nilai daya sebar 5,031 g.cm/dtk, swelling index 102,33 % dan viskositas 1864,64 cps. Daya sebar, viskositas dan swelling index mampu digunakan sebagai parameter dalam menentukan kombinasi basis gel yang baik karena memberikan nilai yang berbeda signifikan untuk setiap perbandingan HPMC dan PVA.

5. Ucapan terimakasih

Ucapan terimakasih kami sampaikan kepada Lembaga Penelitian dan Pengabdian Masyarakat Universitas Ahmad Dahlan yang telah memberikan support berupa hibah penelitian.

Daftar Pustaka

- Ahmadi, M., & Khalili, H. (2016). Potential benefits of pentoxifylline on wound healing. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 9(1), 129–142.
- Aranaz, I., Mengibar, M., Harris, R., Paños, I., Miralles, B., Acosta, N., Galed, G., & Heras, Á. (2009). Functional characterization of chitin and chitosan. *Current Chemical Biology*, 3(2), 203–230.
- Babaei, S., Bayat, M., Nouruzian, M., & Bayat, M. (2013). Pentoxifylline improves cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *European Journal of Pharmacology*, 700(1–3), 165–172.
- Cavalcanti, A. L. M., Reis, M. Y. F. A., Silva, G. C. L., Ramalho, Í. M. M., Guimarães, G. P., Silva, J. A., Saraiva, K. L. A., & Damasceno, B. P. G. L. (2016). Microemulsion for topical application of pentoxifylline: in vitro release and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*, 506(1–2), 351–360.
- Eddy, H. J. (2016). Formulasi Dan Uji Sterilitas Hidrogel Herbal Ekstrak Etanol Daun Tagetes Erecta L. *Pharmakon*, 5(2).
- Gulrez, S. K. H., Al-Assaf, S., & Phillips, G. O. (2011). Hydrogels: methods of preparation, characterisation and applications. *Progress in Molecular and Environmental Bioengineering from Analysis and Modeling to Technology Applications*, 117150.
- Hassan, I., Dorjay, K., & Anwar, P. (2014). Pentoxifylline and its applications in dermatology. *Indian Dermatology Online Journal*, 5(4), 510.
- Peppas, N. A., Bures, P., Leobandung, W. S., & Ichikawa, H. (2000). Hydrogels in pharmaceutical formulations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 27–46.
- Pratimasari, D., Sugihartini, N., & Yuwono, T. (2015). Evaluasi sifat fisik dan uji iritasi sediaan salep minyak atsiri bunga cengkeh dalam basis larut air. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(1), 9–15.
- Rowe, R. C., Sheskey, P., & Quinn, M. (2009). *Handbook of pharmaceutical excipients*. Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Siang, R., Teo, S. Y., Lee, S. Y., Basavaraj, A. K., Koh, R. Y., & Rathbone, M. J. (2014). Formulation and evaluation of topical pentoxifylline-hydroxypropyl methylcellulose gels for wound healing application. *Int J Pharm Pharm Sci*, 6, 535–539.
- Yazdanpanah, L., Nasiri, M., & Adarvishi, S. (2015). Literature review on the management of diabetic foot ulcer. *World Journal of Diabetes*, 6(1), 37–53. <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.37>
- Zhu, W., Guo, C., Yu, A., Gao, Y., Cao, F., & Zhai, G. (2009). Microemulsion-based hydrogel formulation of penciclovir for topical delivery. *International Journal of Pharmaceutics*, 378(1–2), 152–158.