

**REVIEW ARTIKEL: PENGARUH PENAMBAHAN TWEEN 80 SEBAGAI ENHANCER DALAM SEDIAAN TRANSDERMAL**

**Bethary Kesumawardhany, Soraya Ratnawulan Mita**

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung-Sumedang KM 21, Jatinangor 45363, Telp/Fax 022-7796200

<sup>1</sup>kbethary@gmail.com

**ABSTRAK**

Penghantaran obat secara transdermal merupakan metode efektif untuk distribusi obat secara sistemik. Peningkatan permeasi dapat dilakukan secara kimia dengan penambahan *enhancer* yang aman dan tidak iritatif yaitu golongan surfaktan nonionik contohnya *tween 80*. *Tween 80* sebagai *enhancer* dapat meningkatkan absorpsi dengan menginduksi fluidisasi lipid pada stratum korneum sehingga permeasi obat meningkat. Permeasi obat diuji melalui uji *in vitro* pada membran kulit hewan uji dengan metode difusi sel menggunakan dapar fosfat dan uji konsentrasi sediaan dengan spektrofotometer atau kromatografi. *Tween 80* dinyatakan sebagai *enhancer* yang efektif pada sediaan gel yang mengandung berbagai zat aktif, namun tidak memberikan pengaruh yang signifikan pada sediaan *patch*.

**Kata kunci:** Transdermal, enhancer, Tween 80.

**ABSTRACT**

*Transdermal delivery of drugs through the skin to systemic circulation was an effective methods. Increasing of permeation chemically done by adding a non iritative enhancer, Tween 80 for example. As an enhancer, Tween 80 increase absorption by inducing lipid fluidization in stratum corneum, hence increasing drugs permeation. Drugs permeation was investigated by in vitro study to an animal membrane by cell diffusion methods using phosphate buffer solution and identified by spectrophotometer or chromatography. Tween 80 was an effective enhancer to gel products contain various active pharmaceuticals substances, but does not give a significant effect to patch product.*

**Keywords:** Transdermal, enhancer, Tween 80.

**Pendahuluan**

Saat ini, penghantaran obat secara transdermal merupakan metode yang paling menjanjikan. Semakin banyak zat aktif obat yang dapat memberikan efek terapinya secara sistemik melalui kulit (Prausnitz, *et.al.*, 2004).

Rute transdermal memiliki beberapa keuntungan diantaranya mencegah *first pass metabolism*, durasi aktivitas dapat diperkirakan, meminimalisir efek samping, dapat menggunakan obat dengan waktu paruh pendek, meningkatkan respon fisiologis dan farmakologis, mencegah fluktuasi

konsentrasi obat, dan meningkatkan kenyamanan pasien. Namun, kendala utama dari rute transdermal adalah rendahnya laju penetrasi melalui lapisan terluar kulit (Hiren, *et.al.*, 2011). Maka, diperlukan senyawa *enhancer* untuk meningkatkan laju penetrasi tersebut.

Teknik peningkatan permeasi percutan dibagi menjadi 2 kategori yakni secara fisika dan kimia (Potts, 1997). Secara kimia, digunakan senyawa *enhancer*, yakni senyawa yang dapat menembus stratum corneum dengan menyerupai sifat membran *lipid bilayer* pada struktur protein di korneosit. *Enhancer* dapat menyebabkan iritasi pada beberapa kasus. Namun, surfaktan nonionik tidak menunjukkan kejadian tersebut (Roberts, 2008). Salah satu surfaktan nonionik yakni *Tween 80*.

*Tween 80* digunakan dalam berbagai produksi sediaan farmasetikal sebagai peningkat permeabilitas membran fosfolipid, yang menyebabkan pemecahan senyawa dengan massa molekul rendah. Interaksi antara *Tween 80* dan membran menyebabkan hancurnya membran

epidermal. Secara spesifik, *Tween 80* meningkatkan permeabilitas retikulum sarkoplasma (Cserhati, 1995).

### **Kulit sebagai Target Kerja Sediaan**

#### **Transdermal**

Stratum korneum adalah lapisan terluar pada kulit yang menjadi penghalang fisik bagi senyawa dari luar tubuh untuk kontak dengan kulit. Stratum korneum mengandung 5-15% lemak, termasuk fosfolipid, kolesterol sulfat, dan lipid netral serta 75-95% protein keratin (Karikkannan, *et.al.*, 1999).

Kulit bersifat hidrofilik terutama pada bagian epidermis yang terdiri dari stratum granulosum, stratum spinosum, dan stratum basale. Lapisan dermis pun bersifat hidrofilik sehingga memengaruhi penetrasi zat yang bersifat hidrofilik (Forster, *et.al.*, 2009).

### **Fungsi *Enhancer* pada Permeasi**

#### **Sediaan Transdermal**

Lapisan stratum korneum pada kulit merupakan penghalang utama dalam penetrasi obat. maka diperlukan suatu *enhancer* dalam meningkatkan ketersediaan obat dalam rute transdermal.

Berdasarkan konsep partisi lipid-protein, terdapat tiga fungsi utama dari *enhancer* yaitu:

1. *Enhancer* mengubah struktur lipid stratum korneum dan menjadikannya permeabel terhadap obat.
2. *Enhancer* berinteraksi dengan keratin pada korneosit dan menurunkan densitas struktur protein sehingga menjadi lebih permeabel.
3. Beberapa solven mengubah sifat kelarutan dan meningkatkan keterpisahan obat, *coenhancer*, dan kosolven (Barry, 2001).

### **Mekanisme Kerja Tween 80 sebagai**

#### ***Enhancer* dalam Sediaan Transdermal**

*Tween 80* termasuk ke dalam golongan surfaktan nonionik. Surfaktan nonionik meningkatkan absorpsi dengan menginduksi fluidisasi lipid pada stratum korneum (Scheuplein, 1970).

Terdapat dua mekanisme yang menentukan laju penetrasi obat menggunakan surfaktan nonionik. Mula-mula surfaktan berpenetrasi ke dalam area intrasel stratum korneum, meningkatkan fluiditasnya, kemudian melarutkan

komponen lipid. Selanjutnya, penetrasi surfaktan pada matriks interseluler diikuti dengan interaksi dan ikatan pada filamen keratin sehingga menghasilkan gangguan pada korneosit (Breuer, 1979).

### ***Tween 80* Sebagai *Enhancer* pada**

#### **Berbagai Sediaan Transdermal**

Studi *in vitro* gel pseudolateks ketoprofen dilakukan menggunakan metode difusi sel Franz dengan area difusi 1,77 cm<sup>2</sup>. Kompartemen reseptor diisi dengan 12 mL 0,5% b/v polioksietilen-20 oleil eter dalam dapar fosfat isotonik pH 7, dikontrol dengan air pada suhu 37±0,5°C dan diaduk secara konstan pada 300 rpm dengan *magnetic stirrer*. Untuk pelepasan *in vitro*, ketoprofen murni dan gel pseudolateks ketoprofen dioleskan pada membran selulosa. Permeasi *in vitro* ketoprofen diamati pada kulit babi. Studi *in vitro* dari gel pseudolateks ketoprofen menunjukkan bahwa formula yang mengandung *tween 80* sebagai *enhancer* menunjukkan permeasi yang paling baik (Suksaeree, *et.al.*, 2014).

Berdasarkan uji *in vitro*, formula gel ketoprofen yang mengandung *Tween*

80 sebanyak 5% merupakan formula terbaik diantara studi formulasi lain yang dipilih untuk diformulasikan sebagai dispersi solid dan gel niosomal (Samy, *et.al.*, 2013).

Pengujian gel natrium diklofenak dilakukan pada kulit marmot dengan diameter 2,7 cm yang disimpan dalam larutan tripsin 0,1%. Metode yang digunakan adalah *flow through*. 1 gram sediaan diratakan di membran dengan media dapar fosfat yang diganti dalam selang waktu tertentu. Serapan diukur dengan spektrofotometer UV. Pada gel natrium diklofenak, *tween* 80 dapat meningkatkan penetrasi natrium diklofenak sebesar 1.5 kali lipat dibandingkan dengan gel natrium diklofenak tanpa peningkat penetrasi.(Sukmawati, 2010).

Pengujian gel lornoksikam menggunakan metode difusi sel Franz dengan kompartemen donor dan penerima. Disiapkan membran selofan di antara kedua kompartemen. Kompartemen penerima diisi dengan dapar fosfat pH 6,8. 2 mg gel lornoksikam dimasukkan ke

kompartemen donor dan tiap 8 jam dapar fosfat diganti. Sampel diamati dengan metode spektrofotometri. Optimasi formulasi dengan *enhancer tween* 80 sebanyak 2% menunjukkan aktivitas antiinflamasi Lornoksikam yang lebih baik dibandingkan dengan formula yang tidak menggunakan *enhancer*. Maka, difusi lornoksikam dipengaruhi dengan keberadaan *enhancer* (Ahmed, 2014). Penelitian lain menunjukkan bahwa penambahan *Tween* 80 pada gel topikal menunjukkan aktivitas analgesik yang serupa dengan injeksi lornoksikam di pasaran. Hal ini disebabkan meningkatnya permeasi lornoksikam secara signifikan (Al-Suwayeh, *et al.*, 2014).

Pengujian permeasi *clotrimazole* dari sediaan gel dilakukan secara *in vitro* diamati pada kulit kelinci menggunakan sel difusi Franz . Kompartemen reseptor diisi dengan dapar fosfat etanol pH 7,4. Kulit kelinci diletakkan di antara kompartemen donor dan reseptor. Kompartemen donor diisi dengan 1 gram sampel dan ditutup dengan *aluminium foil* untuk mencegah kehilangan air. Kadar

*clotrimazole* diuji menggunakan spektrofotometer pada 260 nm dengan dapar fosfat etanol pH 7,4 sebagai blanko. Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa permeasi obat meningkat secara signifikan dengan peningkatan konsentrasi *Tween* 80 pada formula. Hal ini disebabkan karena adanya gugus hidrofil serta konsentrasi yang berada di bawah konsentrasi misel kritis (Nawaz, *et al.*, 2013).

Digunakan difusi sel pada 2 *chamber* dengan area difusi 0,95 cm<sup>2</sup>. *Patch* transdermal ditekan pada kulit dengan sisi adhesif menghadap stratum korneum. Selanjutnya, reseptor diisi dengan 2,5 ml dapar fosfat pH 7,4. Media diganti secara berkala selama 2-12 jam. Sampel disentrifugasi selama 5 menit pada 15000 rpm. Supernatan divorteks dengan standar internal dan dianalisis dengan *High Performance Lipid Chromatography* (HPLC) untuk menentukan konsentrasi indometasin. Penambahan *tween* 80 tidak menambah permeasi indometasin dari sediaan *patch* transdermal (Li, *et al.*, 2007).

Hasil uji *in vitro* menunjukkan bahwa *patch* transdermal carvedilol yang diformulasi dengan *Tween* 80 sebagai *enhancer* memiliki karakteristik pelepasan yang lebih baik. Carvedilol dapat diformulasi menjadi *patch* transdermal untuk meningkatkan waktu pelepasannya (Sowjanya, *et al.*, 2013).

*Tween* 80 dapat meningkatkan penetrasi asam askorbat. Makin tinggi konsentrasi *tween* 80, maka permeabilitas asam askorbat makin tinggi. Peningkatan permeasi asam askorbat dapat dicapai dengan konsentrasi *enhancer* setara 1% (Akhtar, *et al.*, 2011).

Struktur *Tween* 80 sangat berpengaruh terhadap peningkatan penetrasi sediaan. *Tween* 80 memiliki etilen oksida dan rantai hidrokarbon panjang. Struktur tersebut memberikan karakteristik lipofilik dan hidrofilik, sehingga memungkinkan partisi antara senyawa lipofilik dan protein hidrofilik. *Tween* 80 berinteraksi dengan gugus polar pada lipid dan memodifikasi ikatan hidrogen serta ikatan ionik. Selain itu, dapat pula memengaruhi struktur protein

yakni keratin. Target *enhancer* merupakan struktur fibril keratin yang menyebabkan area menjadi lebih hidrofili. Dengan volume yang cukup, dapat dihasilkan kemampuan pelarutan dari lapisan hidrofili sehingga dapat mengubah koefisien partisi dari kulit (Rigg, 1990).

### Kesimpulan

*Tween* 80 yang termasuk dalam golongan surfaktan nonionik dapat meningkatkan permeasi berbagai macam zat aktif yang diformulasikan dalam sediaan gel. Sedangkan dalam sediaan *patch*, tidak terdapat peningkatan permeasi yang signifikan dengan penambahan *Tween* 80.

### Daftar Pustaka

- Ahmed, Mohammed Gulzar., and Diwakar Khadka. 2014. Formulation and Evaluation Of Transdermal Gel Of Lornoxicam in Combination with Chemical Enhancers. *International Journal of Research in Pharmacy and Chemistry* ISSN: 2231-2781 (4): 996-1003.
- Akhtar, N., MU Rehman, HMS Khan, F Rasool, T Saeed and G Murtaza. 2011. Penetration Enhancing Effect of Polysorbate 20 and 80 on the In Vitro Percutaneous Absorption of L-Ascorbic Acid. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research June 2011 10* (3): 281-288.
- Al-Suwayeh, Saleh A., Taha, Ehab I., Al-Qahtani, M., Ahmed, Mahrous O., Badran, Mohamed M. 2014. Evaluation of Skin Permeation and Analgesic Activity Effects of Carbopol Lornoxicam Topical Gels Containing Penetration Enhancer. *The Scientific World Journal* (2014): 1-9.
- Barry, BW. 2011. Novel mechanisms and devices to enable successful transdermal drug delivery. *European Journal Pharmacy* (14): 101-114.
- Breuer MM. 1979. The interaction between surfactants and keratinous tissues. *Journal of Soc Cosmet* (30): 41-64.
- Cserhati, T.1995. Alkyl Ethoxylated and alkylphenol ethoxylated nonionic surfactants: Interaction with bioactive compounds and biological effects. *Environmental Health Perspect* (103): 358-364.
- Förster, M., Bolzinger MA, Fessi H, Briançon S (2009) Topical delivery of cosmetics and drugs: Molecular aspects of percutaneous absorption and delivery. *European Journal of Dermatology* (19): 309-323.
- Hiren, J., Patel, Darshan G., Trivedi, Anand K., Bhandari, Dushyant A. Shah. 2011. Penetration enhancers for transdermal drug delivery system: A review. *Journal of Pharma Cosmet* (2): 68-80.
- Kanikkannan N, Kandimalla K, Lamba SS, Singh M. 1999. Structures activity relationship of chemical penetration enhancers in transdermal drug delivery. *Current Medicinal Chemistry* (6): 593-608.
- Li, Ting., Ren, Changshun., Wang, Manli., Zhao, Ligang., Wang, Ximeng., and Fang, Liang. 2007. Optimized preparation and evaluation of indomethacin transdermal patch. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* (6): 249-259.
- Nawaz, Asif., Jan, Syed Umer., Khan, Nauman Rahim., Hussain, Abid., Khan, Gul Majid. 2013. Formulation and in vitro evaluation of clotrimazole gel containing almond oil and Tween 80 as penetration enhancer for topical

- application. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* (26): 617-622.
- Prausnitz, M. R., S. Mitragotri, and R. Langer. 2004. Current status and future potential of transdermal drug delivery. *Nature Reviews, Drug Discovery* (3): 115-124.
- Potts. R.O., Guy, R.H. 1997. *Mechanism of Transdermal Drug Delivery*. Marcel Dekker. New York. page 17.
- Rigg PC, Barry BW. 1990. Shed snake skin and hairless mouse skin as model membranes for human skin during permeation studies. *Journal of Invest Dermatol* (94): 235-240.
- Roberts, M.S., and Walters KA. 2008. *Dermal Absorption and Toxicity Assessment. 2nd edition*. Informa Healthcare. USA: 119.
- Samy, Ahmed., Mamdouh M. Ghorab, Shadeed G. Shadeed and Eman A. Mazyed. 2013. Formulation and Evaluation Of Different Transdermal Drug Delivery Systems of Ketoprofen. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* ISSN- 0975-1491 (5): 600-607.
- Scheuplein, R.J., Ross, L. 1970. Effects of surfactants and solvents on the permeability of epidermis. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists* (21): 853-873.
- Sowjanya., Duraivel., S. Sampath Kumar, K.P. Debjit Bhowmik. 2013. Formulation and Evaluation of Transdermal Patches of Carvedilol. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Sciences* ISSN: 0974-2115 Issue 4 (6): 250-253.
- Sukmawati, Anita dan Suprpto. 2010. Efek Berbagai Peningkat Penetrasi Terhadap Penetrasi Perkutan Gel Natrium Diklofenak Secara In Vitro. *Jurnal Penelitian Sains & Teknologi* (11): 117 – 125.
- Suksaeree, Jirapornchai., Monton, Chaowalt., Sakunpak, Apirak., Charoonratana, Tossaton. 2014. Formulation and In Vitro Study Of Ketoprofen Pseudolatex Gel For Transdermal Drug Delivery Systems. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* ISSN- 0975-1491 Issue 2 (6): 249-253.