

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

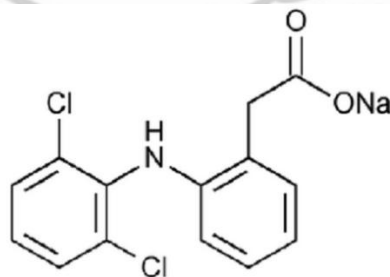
#### **A. Penelitian Terdahulu**

Damayanti dan Yuwono (2013) menyatakan bahwa DMSO dapat meningkatkan penetrasi gel teofilin sebesar 88,5%. Penambahan DMSO meningkatkan transfer teofilin, semakin tinggi konsentrasi DMSO makin besar pula kemampuan DMSO sebagai enhancer. DMSO dapat meningkatkan fluks obat melalui interaksinya dengan lipid pada stratum korneum dan merubah struktur protein, sehingga menyebabkan terjadinya perubahan nilai koefisien partisinya. Dalam percobaan tersebut digunakan konsentrasi tertinggi. Dengan demikian pada konsentrasi yang lebih tinggi dapat diperkirakan dapat lebih meningkatkan transfer teofilin. Maka sediaan gel teofilin selain dapat sebagai antiselulit yang efektif menghasilkan efek di perifer, teofilin juga sangat mungkin dapat digunakan sebagai antiasma dengan mengatur menaikkan konsentrasi DMSO agar kadar teofilin dalam plasma dapat mencapai terapeutik plasma level pada pengobatan asma. Pemberian teofilin rute transdermal selain lebih aman juga lebih nyaman digunakan dibanding pemberian melalui rute yang lain.

#### **B. Natrium Diklofenak**

Natrium diklofenak (Gambar 1) merupakan suatu anti radang non steroid (*non steroid antiinflammatory drugs*, NSAIDs) yang merupakan suatu turunan asam fenil asetat serta salah satu golongan obat yang dapat memblok aksi dari COX sehingga menurunkan produksi prostaglandin yang berperan dalam memediasi terjadinya inflamasi dan nyeri. NSAID secara umum memiliki efek sebagai analgesik (antinyeri), antipiretik

(penurun demam) dan pada dosis tinggi sebagai antiinflamasi (meredakan peradangan). Natrium diklofenak digunakan untuk meringankan nyeri dan inflamasi otot rangka dan penyakit sendi misalnya, rheumatoid arthritis, osteoarthritis, keseleo dan nyeri lainnya seperti renal colic, gout akut (Sweetman, 2007). Menurut penelitian sebelumnya Purwanti T. *et al.*, 2013 menyatakan bahwa natrium diklofenak diabsorpsi dengan cepat pada pemberian peroral, serta memiliki waktu paruh singkat yaitu 1-3 jam dan untuk pemberian peroral seringkali diberikan dengan dosis yang lebih tinggi sehingga dapat memperparah efek samping disaluran pencernaan. Efek samping yang paling sering terjadi dari pemberian natrium diklofenak peroral adalah gastritis, peptik ulser, dan depresi fungsi renal sehingga penggunaan obat ini harus dilakukan dengan hati-hati pada penderita tukak lambung (Hinz *et al.*, 2009). Pemberian diklofenak secara intramuskular menyebabkan rasa sakit dan seringkali menimbulkan kerusakan jaringan pada tempat injeksi (Sweetman *et al.*, 2009). Karena terdapat beberapa kerugian efek samping natrium diklofenak pada penggunaan peroral, maka pada penelitian ini natrium diklofenak dibuat dengan sediaan gel.



Gambar 2.1 Struktur Natrium diklofenak (Depkes, 2014).

Natrium Diklofenak memiliki nama kimia asam benzeneasetat, 2 - [(2,6- diklorofenil) amino] monosodium ( $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ ) dengan berat molekul sebesar 318,13. Mempunyai pH antara 7,0-8,5 dalam larutan

1:100 dan titik leleh 284°C. Memiliki pemerian diantaranya serbuk hablur, berwarna putih dengan sedikit larut dalam air, larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam kloroform dan eter, bebas larut dalam alkohol metal dengan pH larutan 1% dalam air antara 7.0 dan 8 serta memiliki PKa 4,2 (USP 30, 2007).

## C. Gel

### 1. Definisi Gel

Gel didefinisikan sebagai suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu disperse yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan saling diresapi cairan (Ansel, 1989). Topikal gel tidak boleh terlalu lengket. Konsentrasi pembentuk gel yang terlalu tinggi atau bobot molekul yang tinggi akan menghasilkan gel yang susah digunakan (Lieberman *et al.*, 1996).

Penampilan gel adalah transparan atau berbentuk suspensi partikel koloid yang terdispersi, dimana dengan jumlah pelarut yang cukup banyak membentuk gel koloid yang mempunyai struktur tiga dimensi. Terbentuknya gel dengan struktur tiga dimensi disebabkan adanya cairan yang terangkap sehingga molekul pelarut tidak dapat bergerak. Sifat gel yang sangat khas (Lieberman *et al.*, 1996) yaitu :

- a. Dapat mengembang karena komponen pembentuk gel dapat mengabsorpsi larutan yang mengakibatkan terjadinya penambahan volume.
- b. Sineresis, suatu proses yang terjadi akibat adanya kontraksi dalam masa gel. Gel bila didiamkan secara spontan akan terjadi pengerutan dan cairan dipaksa keluar dari kapiler meninggalkan permukaan yang basah.
- c. Bentuk struktur gel resisten terhadap perubahan. Struktur gel dapat bermacam-macam tergantung dari komponen pembentuk gel.

## 2. Klasifikasi Gel

Klasifikasi gel didasarkan pada pertimbangan karakteristik dari masing-masing kedua fase gel dikelompokkan pada gel organik dan anorganik berdasarkan sifat fase koloidal. Gel organik dibagi dua yaitu gom alam (seperti gom arab, karagen, dan gom xantan) dan gom hasil sintesa (seperti hidroksipropil selulosa dan methilhidroksipropil selulosa). Sifat pelarut akan menentukan apakah gel merupakan hidrogel (dasar air) atau organogel (dengan pelarut bukan air) (Agoes & Darijanto, 1993).

### a. Karakteristik Gel

Zat pembentuk gel yang ideal untuk sediaan farmasi dan kosmetik yaitu inert, aman dan tidak bereaksi dengan komponen farmasi lain. Inkompabilitas yang potensial dapat terjadi dengan mencampur obat yang bersifat akationik, pengawet ataupun surfaktan dengan senyawa pembentuk gel ionik. Dalam hal ini mungkin terjadi inaktivasi atau pengendapan zat kationik tersebut. Pemilihan bahan pembentuk gel dalam setiap formulasi bertujuan membentuk sifat seperti padatan yang cukup baik selama penyimpanan yang dengan mudah dapat dipecah bila diberikan gaya pada sistem. Misalnya dengan pengocokan botol, memencet tube atau selama aplikasi topikal. Pertimbangan harga menyebabkan pilihan jatuh pada zat pembentuk gel yang mampu dalam konsentrasi rendah menghasilkan karakteristik yang diinginkan. Gel seharusnya hanya menunjukkan perubahan viskositas yang relatif kecil pada variasi normal temperature kamar dan pemakaian (Agoes & Darijanto, 1993).

### b. Komponen Gel

#### 1) Zat Aktif

Obat adalah zat aktif berasal dari nabati, hewani, kimiawi alam maupun sintesis dalam dosis atau kadar tertentu dapat dipergunakan untuk preventif (profilaksis), rehabilitasi, terapi, diagnosa terhadap suatu keadaan penyakit pada manusia maupun

hewan. Namun zat aktif tersebut tidak dapat dipergunakan begitu saja sebagai obat, terlebih dahulu harus dibuat dalam bentuk sediaan seperti salep, suspensi, sirup, gel dan lain-lain (Jas, 2007). Untuk menghasilkan efek farmakologi atau efek terapi, obat harus mencapai tempat aksinya dalam konsentrasi yang cukup untuk menimbulkan respon. Tercapainya konsentrasi obat tergantung pada keadaan dan kecepatan obat diabsorpsi dari tempat pemberian dan distribusinya oleh aliran darah yang lain dari tubuh (Anief, 1990). Pada penelitian ini pemberian zat aktif melalui transdermal dengan sediaan gel.

## 2) *Gelling Agent*

Pada formulasi sediaan gel, komponen gelling agent merupakan faktor yang dapat mempengaruhi sifat fisik gel yang dihasilkan. Idealnya pemilihan gelling agent dalam sediaan farmasi dan kosmetik harus inert, aman, tidak bereaksi dengan komponen lain.

Penambahan *gelling agent* dalam formula perlu dipertimbangkan yaitu tahan selama penyimpanan dan tekanan tube selama pemakaian topikal.

*Gelling agent* dapat dibedakan menjadi dua, yaitu *Gelling agent* hidrofobik dan hidrofilik (Allen, 1997). *Gelling agent* hidrofobik (organik) meliputi hidrokarbon, lemak nabati/ hewani, dan carbomax base. Basis gel yang dibuat dari bahan ini menghasilkan gel yang transparan dan memberikan kontribusi dalam meningkatkan adhesi pembawa (toprasri, 2003). Sedangkan *gelling agent* hidrofilik merupakan bahan-bahan yang dapat terdispersi sebagai koloid atau larut dalam air, meliputi hidrogel organik, gum alam, dan sintetik. Contoh bahan-bahan pembentuk gel yang termasuk golongan ini antara lain bentonit maupun bahan pembentuk gel organik seperti turunan selulosa dan karbomer.

*Gelling agent* yang dipakai yaitu Na CMC yang merupakan garam natrium dari asam selulosaglikol dan dengan demikian berkarakter ionik (Voight, 1995). Na CMC digunakan secara luas untuk formulasi sediaan farmasi oral dan topikal, terutama untuk meningkatkan viskositas. Pada konsentrasi yang tinggi yaitu 3-6 % peningkatan viskositas medium yang digunakan untuk menghasilkan gel yang dapat digunakan sebagai basis gel (Wade dan Paul, 1994). Na CMC mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal, tetapi tidak larut dalam banyak pelarut organik dan dapat meningkatkan viskositas (Lachman *et al*, 1994).

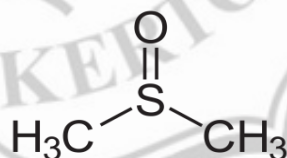
### 3) *Enhancer* (DMSO)

Kulit merupakan suatu barrier alami dengan lapisan terluar (*stratum corneum*) tersusun atas jalinan kompak *crystalline lipid lamella* sehingga bersifat impermeabel terhadap sebagian besar senyawa obat (Lucida *et al*, 2008). Untuk itu *enhancer* dapat digunakan dalam formulasi obat transdermal untuk meningkatkan penetrasi obat melewati membran.

*Enhancer* merupakan bahan tambahan yang penting untuk sediaan gel, karena menentukan penetrasi zat aktif menuju sirkulasi sistemik melalui kulit. Adapun syarat-syarat *enhancer* antara lain yaitu tidak mempunyai efek farmakologi, tidak menyebabkan iritasi alergi atau toksik, dapat bercampur secara merata (Agoes,1993). Bahan yang dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi antara lain: air, sulfoksida, senyawa azone, pyrolidone, asam-asam lemak, alkohol, glikol, surfaktan, urea, minyak atsiri, terpen, dan fosfolipid (Swarbrick dan Boylan, 1995). Pada penelitian ini menggunakan *enhancer* dimetilsulfoksida (DMSO) yang bekerja dengan mekanisme sebagai kosolven serta adanya proses hidrasi pada kulit (Carpentieri-Rodrigues *et al.*, 2007). Air dapat berfungsi sebagai peningkat penetrasi karena air

akan meningkatkan hidrasi pada jaringan kulit sehingga akan meninggalkan penghantaran obat baik untuk obat-obat yang bersifat hidrofilik. Air juga akan mempengaruhi kelarutan obat dalam stratum korneum dan mempengaruhi partisi kedalam membran (Williams dan Barry, 2004).

DMSO (Gambar 2) merupakan salah satu zat yang dapat meningkatkan penetrasi pada sediaan transdermal yang disebabkan oleh kemampuan DMSO untuk memindahkan bentuk air dari stratum korneum dan disertai oleh pemindahan lemak dan perubahan konfigurasi protein, sehingga menyebabkan terjadinya perubahan nilai koefisien partisinya. Perubahan-perubahan tersebut yang menjadi dasar bagi DMSO untuk dapat berperan sebagai *enhancer* yang berpenetrasi ke dalam membran kulit melalui proses difusi (Shemle *et al.*, 2010). DMSO sangat higroskopis sehingga meningkatkan hidrasi jaringan dan permeabilitasnya serta DMSO mempunyai mekanisme dapat berperan sebagai *enhancer* yang berpenetrasi ke dalam membran kulit melalui proses difusi yaitu dengan merubah konformasi keratin stratum corneum dari  $\alpha$ -helical conformation menjadi  $\beta$ - sheet conformation (Trommer dan Neubert, 2006).



Gambar 2.2 Struktur Dimetilsulfoksida (Depkes, 2014)

Dimetilsulfoksida (DMSO) merupakan pelarut yang dapat meningkatkan penetrasi dengan cepat (Graham-Brown dan Burns, 2002). Nama kimia DMSO adalah Sulfinylbismethane, DMSO memiliki rumus molekul  $C_2H_6OS$  dengan berat molekul 78,13

g/mol (Rowe et al., 2003). Dimetilsulfoksida merupakan larutan tidak berwarna yang memiliki sifat aprotik dipolar, yaitu dapat melarutkan senyawa polar dan non polar. Selain itu, dimetilsulfoksida juga memiliki sifat amfifilik (memiliki sifat hidrofilik dan hidrofobik) yang mendukung kemampuannya dalam menembus membran sel sehingga dapat melakukan penetrasi ke dalam sel (USP 30, 2007).

Adapun syarat-syarat zat peningkat penetrasi antara lain yaitu tidak mempunyai efek farmakologi, tidak menyebabkan iritasi alergi atau toksik, dapat bercampur secara fisika dan kimia dengan banyak zat, dan dapat dibuat dalam berbagai sediaan. Penambahan enhancer dapat meningkatkan penetrasi obat melalui topikal.

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

- a) *Enhancer* mengubah struktur lipid stratum korneum dan menjadi permeable terhadap obat.
  - b) *Enhancer* berinteraksi dengan keratin pada korneosit dan menurunkan densitas struktur protein sehingga menjadi lebih permeable.
  - c) Beberapa solven mengubah sifat kelarutan dan meningkatkan keterpisahan obat, *coenhancer* dan kosolven (Barry, 2001).
- 4) Zat Tambahan
- a) Propilen glikol dalam sediaan farmasi berfungsi sebagai humektan, pelarut, pelicin, dan untuk meningkatkan kelarutan. Selain itu juga penambahan propilen glikol pada sediaan topikal juga dapat meningkatkan laju difusi. Propilen glikol dapat digunakan sebagai peningkat penetrasi pada konsentrasi 1% sampai 10% (Swarbrick dan Boylan, 1995; Williams dan Barry, 2004). Penggunaan propilen glikol untuk sediaan



topikal, memiliki efek iritasi yang kecil, tetapi penggunaan pada membran mukosa dilaporkan dapat menyebabkan iritasi lokal (Weller, 2006).

Pemerian : Cairan kental, jernih, tidak berwarna, kental, tidak berbau, rasa agakmanis, higroskopik.

Kelarutan : Dapat campur dengan air, dengan etanol (95%) dan dengan kloroform, larut dalam 6 bagian eter, tidak dapat campur dengan eter minyak tanah dan dengan minyak lemak (Farmakope Indonesia III hal 534).

b) Nipagin mengandung tidak kurang dari 99,0 % dan tidak lebih dari 101,0 %  $C_8H_8O_3$ . Nipagin digunakan untuk zat tambahan dan zat pengawet. Dengan mempunyai pemerian hablur kecil, tidak berwarna, atau serbuk hablur putih, tidak berbau khas lemah, mempunyai sedikit rasa terbakar. Dan sukar larut dalam air, dalam benzena, dan dalam karbon tetraklorida, mudah larut dalam etanol dan dalam eter (Anonim, 1995).

c) Trietanolamin (TEA) dapat digunakan sebagai zat pembasa dan zat pengemulsi. TEA secara luas digunakan dalam sediaan topikal karena dapat membentuk emulsi. TEA juga digunakan pada pembentukan garam untuk sediaan injeksi dan preparat topikal analgesic (Rowe *et al.*, 2003). TEA adalah campuran trietanolamina, dietanolamina, dan monoetanolamina. Mengandung tidak kurang dari 99% dan tidak lebih dari 107,4% dihitung terhadap zat anhidrat sebagai TEA  $N(C_2H_4OH)_3$ . Pemerian cairan kental, tidak berwarna hingga kuning pucat, bau lemah mirip amoniak, higroskopik. TEA mudah larut dalam air dan dalam etanol, larut dalam kloroform. Memiliki fungsi sebagai zat tambahan dan membantu stabilitas gal dengan basis karbopol (Anonim, 1995).

#### D. Uji Difusi

Difusi didefinisikan sebagai suatu proses perpindahan massa molekul suatu zat yang dibawa oleh gerakan molekular secara acak dan berhubungan dengan adanya perbedaan konsentrasi aliran molekul melalui suatu batas, misalnya suatu membran polimer. Perjalanan suatu zat melalui suatu batas bisa terjadi karena permeasi molekular sederhana atau gerakan melalui pori dan lubang (saluran) (Martin *et al.*, 1993). Laju penyerapan melalui kulit tidak segera mencapai keadaan tunak, tetapi selalu teramati adanya waktu laten. Waktu laten ditentukan oleh tebal membran dan tetapan difusi obat dalam stratum corneum (Aiache,1993). Obat akan mengalami difusi sesuai gradien konsentrasi dengan gerakan yang acak (Swarbrick dan Boylan, 1995).

##### Hukum Fick Pertama

Sejumlah M benda yang mengalir melalui satu satuan penampang melintang, S, dari suatu pembatas dalam satu satuan waktu t dikenal sebagai aliran dengan simbol, J (Martin *et al*, 1993).

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

Dimana: M = massa (gram).

S = luas permukaan batas (cm<sup>2</sup>).

Sebaliknya aliran berbanding lurus dengan perbedaan konsentrasi dC/Dx:

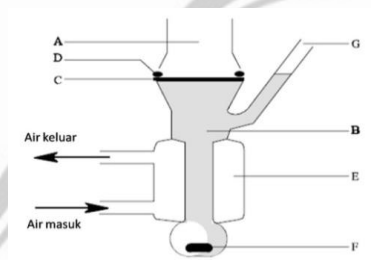
$$J = -D \frac{dC}{Dx} \quad (2)$$

Dimana: D = koefisien difusi (cm<sup>2</sup>/detik).

C = konsentrasi (gram/cm<sup>3</sup>).

X = jarak (cm).

Persamaan ini memberikan aliran (laju difusi melalui satuan luas) dalam aliran pada keadaan tunak. Dalam percobaan difusi, larutan dalam kompartemen reseptor yang diambil diganti secara terus menerus dengan pelarut baru untuk menjaga agar selalu dalam keadaan *sink*. Tanda negatif pada persamaan di atas menandakan difusi terjadi dalam arah yang berlawanan dengan kenaikan konsentrasi. Jadi difusi terjadi dalam arah penurunan konsentrasi difusan, dengan demikian fluks selalu bernilai positif. Difusi akan berhenti jika tidak terdapat lagi gradien konsentrasi. (Martin, 1983).



Keterangan :

A = Kompartemen donor.

B = Kompartemen reseptor.

C = Membran.

D = Cincin O.

E = Water jacket.

F = Batang pengaduk.

G = Tempat pengambilan sampel

Gambar 2.3 Sel Difusi Franz

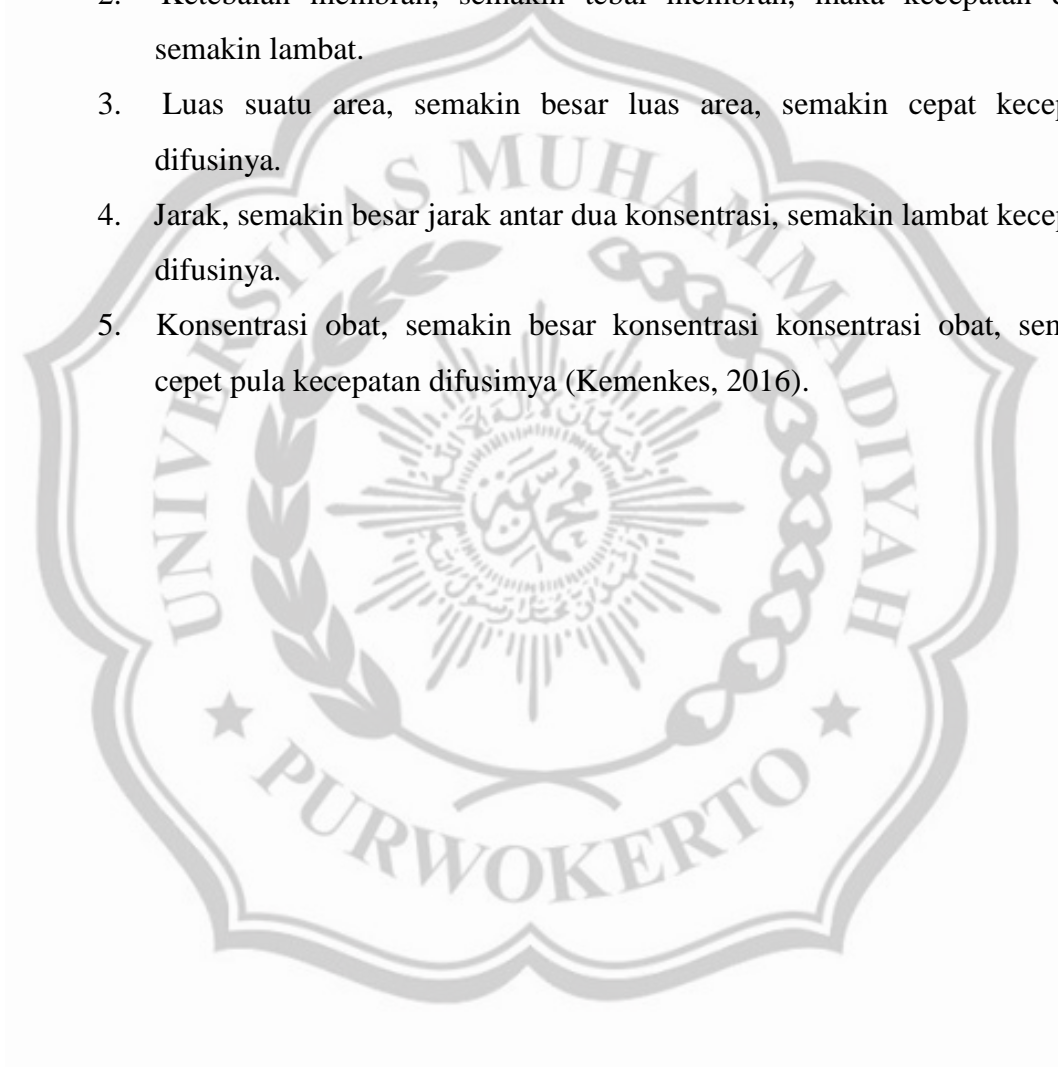
(Bosman *et al.*, 1996).

Studi penetrasi kulit secara *in vitro* berhubungan dengan mengukur kecepatan dan jumlah komponen yang tertahan pada kulit. Salah satu cara untuk mengukur jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit menggunakan sel difusi Franz. Sel difusi terdiri dari atas dua komponen yaitu kompartemen donor dan kompartemen reseptor yang dipisahkan oleh membran biologis atau kulit pengganti. Membran yang digunakan dapat berupa kulit manusia atau hewan. Membran diletakkan diantara kedua kompartemen. Kompartemen reseptor diisi dengan larutan penerima yang sesuai. Sediaan yang akan diuji diaplikasikan pada membrane kulit. Pada interval waktu tertentu diambil beberapa ml cairan dari kompartemen reseptor dan jumlah obat yang terpenetrasi melalui kulit dapat dianalisis dengan metode analisis yang sesuai. Setiap diambil sampel

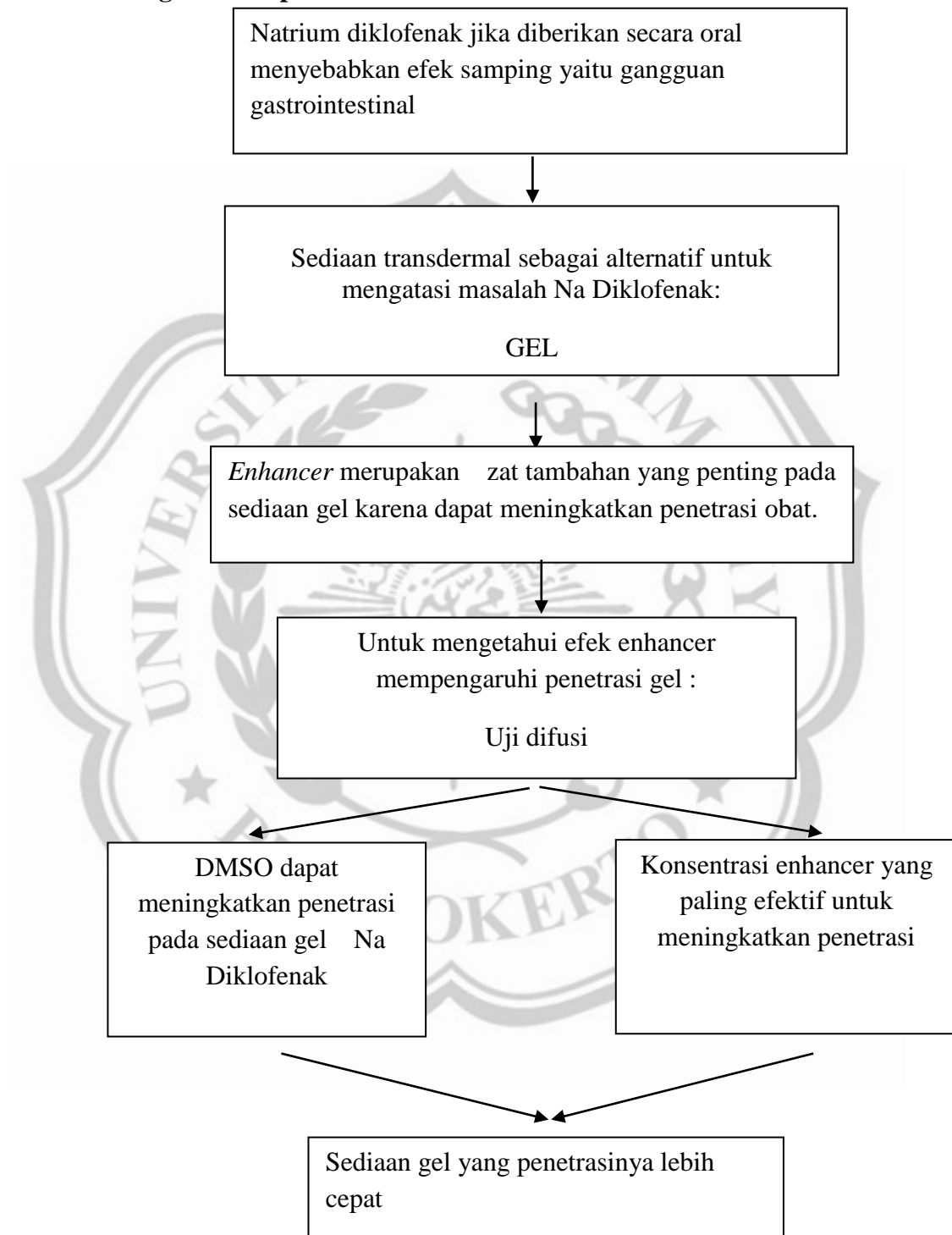
cairan dari kompartemen reseptor harus selalu digantikan dengan cairan yang sama sejumlah volume terambil (Salvador & Chisvert, 2007).

Adapun faktor-faktor yang mempengaruhi difusi antara lain:

1. Ukuran partikel, semakin kecil ukuran partikel, semakin cepat partikel itu akan bergerak sehingga kecepatan difusi semakin tinggi.
2. Ketebalan membran, semakin tebal membran, maka kecepatan difusi semakin lambat.
3. Luas suatu area, semakin besar luas area, semakin cepat kecepatan difusinya.
4. Jarak, semakin besar jarak antar dua konsentrasi, semakin lambat kecepatan difusinya.
5. Konsentrasi obat, semakin besar konsentrasi konsentrasi obat, semakin cepet pula kecepatan difusinya (Kemenkes, 2016).



### E. Kerangka Konsep



Gambar 2.4 Kerangka konsep penelitian

## F. Hipotesis

Penambahan perbedaan konsentrasi dimetilsulfoksida tiap formula sebagai *enhancer* dalam formulasi gel natrium diklofenak dapat meningkatkan penetrasi natrium diklofenak secara *in vitro* melalui uji difusi dan pengaruh terhadap sifat fisik gel natrium diklofenak.

