

BAB II

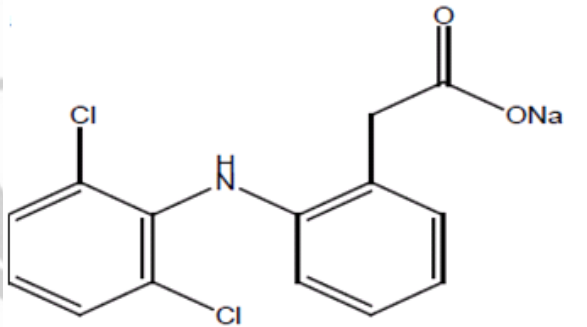
TINJAUAN PUSTAKA

A. Tinjauan Pustaka

1. Penelitian terdahulu

Studi *in vitro* dari gel pseudolateks ketoprofen menunjukkan bahwa formula yang mengandung *tween* 80 sebagai *enhancer* menunjukkan permeasi yang paling baik. 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).

2. Na Diklofenak



Gambar 2.1. Struktur Na Diklofenak (Depkes RI, 2014)

a. Sifat fisika kimia

Na diklofenak atau dengan nama lain Sodium [0-(dikloroanilino)fenil] asetat dan nama kimia asam benzenasetat, 2 – [(2,6- diklorofenil) amino] monosodium ini mempunyai rumus molekul $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, berat molekul 318,13 dengan pemerian serbuk hablur, serbuk berwarna putih. Na diklofenak sedikit larut dalam air, larut dalam alkohol, praktis tidak larut dalam kloroform dan eter, bebas larut dalam alkohol metal pH larutan 1% dalam air antara 7.0 dan 8 serta mempunyai pKa 4,2 (USP 30, 2007). Na diklofenak mempunyai efek sebagai analgesik, antipiretik, dan anti

inflamasi yang mempunyai mekanisme aksi mampu melawan COX-2 lebih baik dibanding NSAID lain. Diklofenak mampu menghambat sintesis prostaglandin di dalam jaringan tubuh dan menghambat COX. Na diklofenak dalam bentuk gel diindikasikan untuk Rheumatoid Arthritis, Osteoarthritis akut dan kronik, dan Ankylosing spondylitis. Berkontraindikasi terhadap pasien dengan hipersensitivitas terhadap diklofenak, pasien asma, urtikaria atau reaksi sensitivitas lain yang disebabkan oleh asam asetilsilat atau NSAID lain karena terdapat potensial terjadi sensitivitas silang antara NSAID dan asam asetil salisilat yang dapat menyebabkan anafilaktik parah. Efek samping yang dapat terjadi meliputi distress gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal dan timbulnya ulserasi lambung, sekalipun timbulnya ulkus lebih jarang terjadi daripada dengan beberapa antiinflamasi non-steroid (AINS) lainnya. Peningkatan serum aminotransferases lebih umum terjadi dengan obat ini daripada dengan AINS lainnya (Katzung, 2014).

b. Definisi

Na Diklofenak (Gambar 2.1.) adalah turunan sederhana asam fenilasetat sederhana yang menyerupai flurbiprofen maupun meklofenamat. Obat ini adalah penghambat siklooksigenase yang kuat dengan efek antiinflamasi, analgesik dan antipiretik. Diklofenak cepat diabsorpsi setelah pemberian oral dan mempunyai waktu paruh yang pendek yaitu 1-2 jam. Seperti flurbiprofen, obat ini berkumpul di cairan sinovial. Potensi diklofenak lebih besar dari pada naproksen. Obat ini dianjurkan untuk kondisi peradangan kronis seperti arthritis rematoid dan osteoarthritis serta untuk nyeri otot rangka akut (Katzung, 2007).

Mekanisme kerjanya, bila membran sel mengalami kerusakan oleh suatu rangsangan kimiawi, fisik atau mekanis, maka enzim *fosfolipase* diaktifkan untuk mengubah fosfolipida menjadi asam arachidonat. Asam lemak tak jenuh ini kemudian untuk sebagian diubah oleh enzim *cyclo-oksigenase* menjadi

endoperoksida dan seterusnya menjadi prostaglandin. *Cyclo-Oksigenase* terdiri dari dua iso-enzim, yaitu COX-1 (*tromboxan dan prostacyclin*) dan COX-2 (*prostaglandin*). Kebanyakan COX-1 terdapat di jaringan, antara lain dipelat-pelat darah, ginjal dan saluran cerna. COX-2 dalam keadaan normal tidak terdapat di jaringan tetapi dibentuk selama proses peradangan oleh sel-sel radang. Penghambatan COX-2 lah yang memberikan efek anti radang dari obat NSAIDs. NSAID yang ideal hanya menghambat COX-2 (peradangan) dan tidak COX-1 (perlindungan mukosa lambung) (Katzung, 2007).

Diklofenak merupakan obat NSAIDs (*Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs*) yang bersifat tidak selektif dimana kedua jenis COX di blokir. Dengan dihambatnya COX-1, dengan demikian tidak ada lagi yang bertanggung jawab melindungi lambung-usus (Tan dan Rahardja, 2007).

c. Dosis

Na diklofenak dapat di berikan dengan beberapa rute yaitu peroral dengan dosis 25-50 mg gram-Na/K 3 kali sehari, secara rektal dengan dosis 50-100 mg 1 kali sehari dan secara intra muskula dengan 75 mg untuk nyeri kolik atau serangan encok 1-2 kali sehari selama 1-3 hari. (Tan dan Rahardja, 2007)

d. Sediaan

Na Diklofenak tersedia dalam beberapa bentuk antara lain tablet dengan dosis 25 mg, 50 mg dan 100 mg, tablet salut enterik dengan dosis 50 mg, injeksi yang setara 25 mg/ml, 75 mg/ml serta dalam bentuk suppositoria dengan dosis 50 mg, 100 mg (ISO, 2007)

3. Gel

a. Definisi Gel

Gel fase tunggal adalah gel yang emiliki makromolekul terdistribusi merata diseluruh cairan tanpa batas yang tampak antara makromolekul yang terdispersi dan cairan. Massa gel yang

terdiri dari flokul partikel kecil yang terpisah disebut sebagai sistem dua fase, sering kali disebut juga sebagai magma. Susu magnesia atau magma magnesia yang terdiri dari endapan magnesium hidroksida seperti agar mti erupakan contoh sistem ini. Gel dapat mengembang ketika didiamkan dan membentuk tiskotropik sehingga harus dikocok sebelum digunakan untuk mengencerkan gel dan memungkinkan penuangan (Ansel, 2010).

Selain bahan pembentuk gel dan air, formulasi gel terdiri dari bahan obat, pelarut, seperti alkohol dan/atau propilen glikol, pengawet antimikroba, seperti metilparaben dan propilparaben atau klorheksidin glukonat dan penstabil seperti dinstrium edetat. Gel yang mengandung bahan obat dapat dibuat untuk berbagai rute pemberian, meliputi kulit, mata, hidung, vagina, dan rektum (Ansel, 2010).

b. Penggolongan Sediaan Gel

1) Gel sistem dua fase

Dalam sistem dua fase, jika ukuran partikel dari fase terdispersi relatif besar, massa gel kadang-kadang dinyatakan sebagai magma misalnya magma bentonit. Baik gel maupun magma dapat berupa tiskotropik, membentuk semipadat jika dibiarkan dan menjadi cair pada pengocokan. Sediaan harus dikocok sebelum digunakan untuk menjamin homogenitas.

2) Gel sistem fase tunggal

Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar sama dalam suatu cairan sedemikian hingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dan cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari makromolekul sintetik misalnya karbomer atau dari gom alam misalnya tragakan (Depkes, 1995).

c. Kegunaan dan Kerugian Gel

Sediaan gel memiliki beberapa keuntungan antara lain sebagai kosmetik gel digunakan pada shampo, parfum, pasta gigi dan kulit, sediaan perawatan rambut. Selain itu dapat digunakan untuk obat yang diberikan secara topikal (non steril) atau dimasukkan kedalam lubang tubuh atau mata (gel steril). Sedangkan kerugian dari sediaan gel antara lain untuk hidrogel harus menggunakan zat aktif yang larut air sehingga diperlukan penggunaan peningkat kelarutan seperti surfaktan agar gel tetap jernih pada berbagai perubahan temperatur, tetapi gel tersebut sangat mudah dicuci atau hilang ketika berkeringat, kandungan surfaktan yang tinggi dapat menyebabkan iritasi dan harga lebih mahal. Penggunaan emolien golongan ester harus diminimalkan atau dihilangkan untuk mencapai kejernihan yang tinggi. Untuk gel yang bersifat hidroalkoholik kekurangannya yaitu gel dengan kandungan alkohol tinggi dapat menyebabkan pedih pada wajah dan mata, penampilan yang buruk pada kulit bila terkena paparan cahaya matahari, alkohol akan menguap dengan cepat dan meninggalkan film yang berpori atau pecah-pecah sehingga tidak semua area tertutupi atau kontak dengan zat aktif. (Depkes, 1995)

d. Komponen Pembentuk Gel

1) Zat Aktif

Zat aktif merupakan zat yang memang terbukti memberikan efek farmakologis pada tubuh manusia atau hewan dalam dosis tertentu. Zat aktif dapat berasal dari nabati, hewani, kimiawi, alam maupun sintesis dalam dosis atau kadar tertentu dapat digunakan untuk preventif, rehabilitasi, terapi, diagnosa terhadap suatu keadaan penyakit pada manusia maupun hewan. Namun, zat aktif tidak dapat dipergunakan begitu saja sebagai obat, terlebih dahulu harus dibuat dalam bentuk sediaan seperti salep, suspensi, sirup, gel dan lain-lain (Jas, 2007)

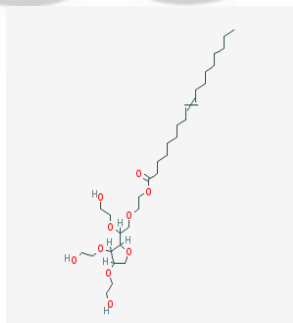
2) *Gelling Agent*

Natrium Karboksimetilselulosa (Na CMC) merupakan garam natrium dari asam selulosa glikol dan berkarakter ionik (Voight, 1995). Na CMC biasanya digunakan untuk formulasi sediaan farmasi oral atau topikal, terutama untuk meningkatkan viskositas sediaan. Na CMC pada konsentrasi tinggi (3-6%) dapat meningkatkan viskositas medium yang digunakan sebagai basis gel (Wade dan Paul, 1994). Na CMC mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal, tetapi tidak alrut dalam pelarut organik dan dapat meningkatkan viskositas (Lachman *et al*, 1994).

3) *Enhancer* (Tween 80)

Enhancer merupakan zat tambahan yang dimaksudkan untuk meningkatkan jumlah zat yang terpenetrasi agar dapat digunakan untuk tujuan pengobatan sistemik melalui kulit. Syarat-syarat zat peningkat penetrasi antara lain 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 (Agoes, 1993). Salah satu *enhancer* yang banyak digunakan pada sediaan gel adalah Tween 80.

Tween 80 (Gambar 2.2.) adalah ester asam lemak polioksietilen sorbitan, dengan nama kimia polioksietilen 20 sorbitan monooleat. Rumus molekulnya adalah $C_{64}H_{124}O_{26}$.



Gambar 2.2. Struktur Tween 80 (PubChem)

Pada suhu 25°C, Tween 80 berbentuk cair, berwarna kekuningan dan berminyak, memiliki aroma yang khas, dan berasa pahit. Larut dalam air dan etanol, tidak larut dalam minyak mineral. Kegunaan Tween 80 antara lain sebagai zat pembasah, emulgator, dan peningkat kelarutan. Selain fungsi tersebut, Tween 80 juga berfungsi sebagai peningkat penetrasi.

Alasan dipilihnya Tween 80 sebagai enhancer adalah karena Tween 80 merupakan surfaktan non ionik yang dapat menurunkan tegangan permukaan pada kulit dan mempunyai mekanisme kerja yaitu mengekstraksi lapisan lemak dari stratum korneum sehingga menurunkan retensi dinding dari lapisan lemak ganda dari stratum korneum.

4) Zat Tambahan

a) Triethanolamin (TEA)

TEA memiliki pemerian cairan kental, tidak berwarna hingga kuning pucat, bau lemah mirip amoniak, higroskopik. TEA Mudah larut dalam air dan dalam wadah etanol (95%), larut dalam kloroform (Depkes, 1995)

b) Propilenglikol

Propilen glikol memiliki pemerian cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa agak manis, higroskopik. Propilen glikol 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. (Depkes, 1995)

c) Nipagin / Metil paraben

Nipagin memiliki pemerian blur kecil, tidak berwarna atau serbuk hablur putih, tidak berbau atau berbau khas lemah, mempunyai sedikit rasa terbakar, nipagin sukar larut dalam air, dalam benzena dan dalam tetraklorida, mudah larut dalam etanol dan dalam eter. Nipagin disimpan dalam

wadah tertutup rapat dan berkhasiat preservatif atau pengawet. Kadar 0,12-0,18% (Depkes, 1995)

Nipagin digunakan untuk pengawet, dengan kadar yang ditentukan dapat mempertahankan stabilitas suatu sediaan agar tidak rusak dan juga ditentukan berdasarkan basis gel dan tipe A/M dan M/A.

e. Syarat gel yang baik

1. Memiliki viskositas dan daya lekat tinggi, tidak mudah megalir pada permukaan kulit
2. Memiliki sifat tiskotropi, mudah merata bila dioleskan
3. Memiliki kejernihan yang tinggi
4. Tidak meninggalkan bekas atau hanya berupa lapisan tipis seperti film saat pemakaian
5. Mudah tercucikan dengan air
6. Daya lubrikasi tinggi
7. Memberi rasa lembut dan sensasi dingin saat digunakan

(Depkes, 1978)

4. Difusi

a. Definisi

Difusi di definisikan sebagai proses transfer massa molekul tunggal suatu senyawa yang terjadi karena gerakan molekul acak dan dikaitkan dengan gaya dorong seperti gradien konsentrasi. Transfer massa suatu pelarut dan zat terlarut mendasari banyak fenomena penting dalam ilmu farmasetik. Sebagai contoh, difusi obat melalui membran biologis dibutuhkan agar obat dapat di absorpsi ke dalam tubuh dan dieliminasi dari tubuh, dan bahkan juga untuk mencapai tempat kerjanya dalam sel tertentu (Martin *et al.*, 1993).

b. Uji Difusi

Metode difusi ini dilakukan berdasarkan hukum Fick, menurut hukum Fick I, molekul obat terdifusi dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah.

Persamaan :

$$J = Dm / S.dt$$

J atau Fluks menggambarkan jumlah obat yang melewati membran tiap satu satuan waktu tertentu. Besarnya fluks berbanding lurus dengan gradien konsentrasi, dC/dx :

$$J = -D dC / dx$$

Tanda negatif pada persamaan diatas 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 terdapat lagi gradien konsentrasi (Martin *et al.*, 1993).

Sejumlah metode percobaan dan bejana difusi telah dialporkan dalam pustaka. Contoh-contoh peralatan tersebut yang paling utama digunakan dalam penelitian transpor farmasetika dan biologis. Bejana difusi dengan konstruksi sederhana, alat tersebut terbuat dari gelas, plastik tembus pandang, atau bahan polimer, mudah dirakit dan di bersihkan, dan dapat memungkinkan untuk melihat cairan, bisa juga dilengkapi dengan pengaduk berputar. Peralatan ini dapat dihubungkan dengan termostat dan pengambilan serta penetapan kadar sampel dapat dilakukan secara otomatis. Pada alat ini terdapat dua kompartemen yaitu donor dan reseptor yang disekat oleh membran. Sampel diambil di bagian kompartemen reseptor dan ditetapkan kadarnya menggunakan metode analitik seperti KCKT, spektrofotometer UV, florometri atau massa dibawah kondisi yang terkendali.

Jumlah kumulatif zat aktif yang terpenetrasi per luas area difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$) dapat dihitung dengan rumus :

$$Q = \frac{C_n V + \sum_{i=1}^{n-1} C_i S}{A}$$

Keterangan :

Q : Jumlah kumulatif zat perluas difusi ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

C_n : Konsentrasi zat ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada sampling ke-n

$\sum_{i=1}^{n-1} C_i.S$: Konsentrasi zat ($\mu\text{g}/\text{ml}$) pada sampling pertama
(menit ke-30 hingga sebelum menit ke-n)

V : Volume sel difusi frans (ml)

S : Volume sampling (ml)

A : Luas membran (cm^2)

Pada keadaan tunak, dapat dihitung fluks zat yang berpenetrasi melalui membran dengan rumus :

$$J = \frac{Q}{t}$$

Keterangan :

J : Laju penetrasi zat (fluks)($\mu\text{g}/\text{cm}^2 \text{ jam}^{-1}$)

Q : Jumlah kumulatif zat yang berpenetrasi melalui membran
($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)

t : Waktu (jam)

(Martin, 1993)

c. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kecepatan Difusi

1) Ukuran Partikel

Semakin kecil ukuran sebuah partikel, semakin cepat partikel itu akan bergerak sehingga kecepatan difusi semakin tinggi.

2) Ketebalan Membran

Semakin tebal membran, semakin lambat kecepatan difusi.

3) Luas Suatu Area

Semakin besar luas area, semakin cepat kesempatan difusinya.

4) Jarak

Semakin besar jarak dua konsentrasi, maka semakin lambat kecepatan difusinya.

5) Suhu

Semakin tinggi suhu, partikel mendapat energi untuk bergerak dengan lebih cepat maka semakin cepat pula kecepatan difusinya.

6) Konsentrasi obat

Semakin besar konsentrasi obat, semakin cepat pula kecepatan difusinya.

7) Koefisien difusi

Semakin besar koefisien difusi, maka semakin besar kecepatan difusinya

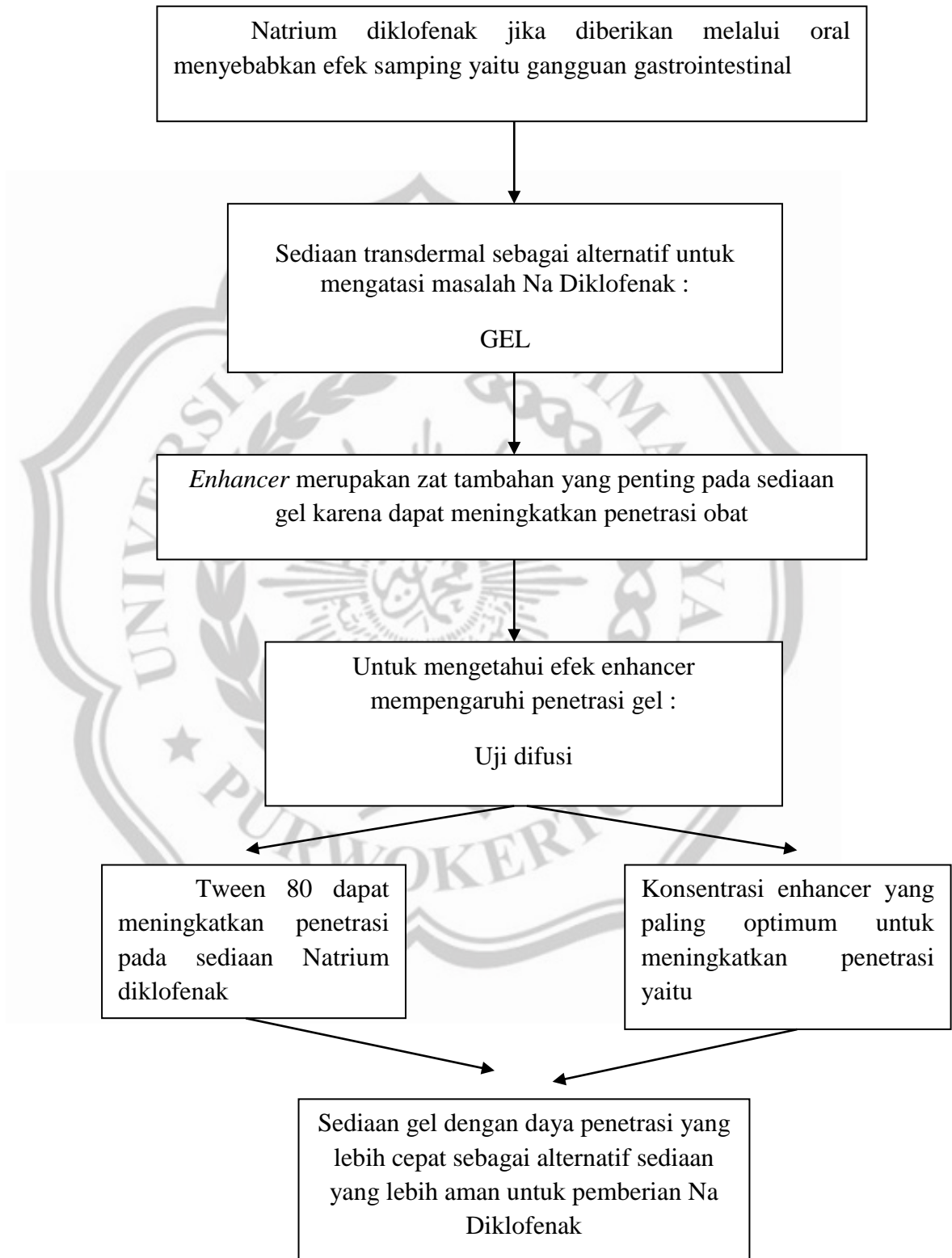
8) Viskositas

9) Koefisien Partisi

Difusi pasif dipengaruhi oleh koefisien partisi, yaitu semakin besar koefisien partisi maka semakin cepat difusi obat.

(Kemenkes, 2016)

B. Kerangka Konsep



Gambar 2.3. Kerangka Konsep

C. Hipotesis

Penambahan Tween 80 sebagai enhancer dalam formula gel Natrium Diklofenak dapat meningkatkan penetrasi sediaan.

