

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

1.1 Tinjauan tentang Gel

2.1.1 Definisi Gel

Gel merupakan sistem semi padat, penampakannya jernih dan tembus cahaya. Gel mempunyai kekakuan yang disebabkan oleh jaringan yang saling menganyam, yaitu fase terdispersi yang berikatan dengan medium pendispersi (Ansel, 1989).

Gel adalah sistem semipadat di mana fase cairnya dibentuk dalam suatu matriks polimer tiga dimensi (terdiri dari gom alam atau gom sintetis) yang tingkat ikatan silang fisinya (atau kadang-kadang kimia) tinggi. Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintetis dan semisintetis seperti metilselulosa, hidrosietilselulosa, karboksimetilselulosa, dan Carbopol (Lachman, 1994)

Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginat, serta bahan-bahan sintetis dan semisintetis seperti metil selulosa, hidroksi etil selulosa, karboksi metil selulosa, dan karbopol yang merupakan polimer vinil sintetis dengan gugus karboksil yang terionisasi. Gel dibuat dengan proses peleburan, atau diperlukan suatu prosedur khusus berkenaan dengan sifat mengembang dari gel (Lachman dkk, 2008). Bahan pembentuk gel untuk farmasi dan kosmetik idealnya harus bersifat inert, aman dan tidak bereaksi dengan bahan-bahan lain dalam

formula, tidak menunjukkan perubahan viskositas yang berarti pada penyimpanan normal (Zats & Gregory, 1996).

Konsistensi gel disebabkan oleh bahan pembentuk gel yang pada umumnya akan membentuk struktur tiga dimensi setelah mengabsorpsi air. Gel dapat mengembang, mengabsorpsi larutan dengan peningkatan volume. Pengembangan dapat terlihat sebagai tahap awal dari disperse dimana fase luar terpenetrasi kedalam matriks gel dan menyebabkan adanya interaksi antara pembentuk gel dan *solven*, sehingga gel merupakan interaksi antara unit-unit pada fase koloidal dari senyawa organik maupun anorganik yang membentuk *structural viscosity* yang tidak memisah dari fase luar.

Karakteristik gel yang digunakan harus sesuai dengan tujuan penggunaan gel. Gel topikal tidak boleh terlalu liat, konsentrasi bahan pembentuk gel yang terlalu tinggi atau penggunaan bahan pembentuk gel dengan berat molekul yang terlalu besar dapat mengakibatkan sediaan sulit dioleskan dan didispersikan (Zats & Gregory, 1996). Dari teori tersebut dapat disimpulkan bahwa gel merupakan sediaan semi padat yang banyak mengandung air. Pada gel yang bersifat polar (berasal dari polimer alam atau sintetik) dalam konsentrasi rendah (<10%) membentuk matriks tiga dimensi pada keseluruhan masa hidrofilik. Karena zat pembentuk gel tidak larut sempurna atau karena membentuk agregat yang dapat membiaskan cahaya maka sistem ini dapat bersifat jernih atau keruh (Agoes, 1993).

2.1.2 Syarat sediaan gel

1. Zat pembentuk gel yang ideal untuk sediaan farmasi ialah inert, aman dan tidak bereaksi dengan komponen lain.
 2. Pemilihan bahan pembentuk gel harus dapat memberikan bentuk padatan yang baik selama penyimpanan tapi dapat rusak segera ketika sediaan diberikan kekuatan atau daya yang disebabkan oleh pengocokan dalam botol, pemerasan tube, atau selama penggunaan topikal.
 3. Karakteristik gel harus disesuaikan dengan tujuan penggunaan sediaan yang diharapkan.
 4. Penggunaan bahan pembentuk gel yang konsentrasinya sangat tinggi atau BM besar dapat menghasilkan gel yang sulit untuk menyebar dan penetrasi obat di dalam kulit.
 5. Gel dapat terbentuk melalui penurunan temperatur, tapi dapat juga pembentukan gel terjadi setelah pemanasan hingga suhu tertentu. Contoh polimer seperti MC, HPMC dapat terlarut hanya pada air yang dingin yang akan membentuk larutan yang kental dan pada peningkatan suhu larutan tersebut akan membentuk gel.
 6. Fenomena pembentukan gel atau pemisahan fase yang disebabkan oleh pemanasan disebut thermogelation
1. Sediaan gel harus memiliki daya lekat yang besar pada tempat yang diobati karena sediaan tidak mudah lepas sehingga dapat menghasilkan efek yang diinginkan (Lachman, 2008).

2.1.3 Karakteristik Gel

1. *Swelling*

Gel dapat mengembang karena komponen pembentuk gel dapat mengabsorpsi larutan sehingga terjadi penambahan volume. Pelarut akan berpenetrasi diantara matriks gel dan terjadi interaksi antara pelarut dengan gel. Pengembangan gel kurang sempurna bila terjadi ikatan silang antar polimer di dalam matriks gel yang dapat menyebabkan kelarutan komponen gel berkurang.

2. *Sineresis*

Suatu proses yang terjadi akibat adanya kontraksi di dalam massa gel. Cairan yang terjat akan keluar dan berada di atas permukaan gel. Pada waktu pembentukan gel terjadi tekanan yang elastis, sehingga terbentuk massa gel yang tegar. Mekanisme terjadinya kontraksi berhubungan dengan fase relaksasi akibat adanya tekanan elastis pada saat terbentuknya gel. Adanya perubahan pada ketegaran gel akan mengakibatkan jarak antar matriks berubah, sehingga memungkinkan cairan bergerak menuju permukaan. Sineresis dapat terjadi pada hidrogel maupun organogel.

3. *Efek suhu*

Efek suhu mempengaruhi struktur gel. Gel dapat terbentuk melalui penurunan temperatur tapi dapat juga pembentukan gel terjadi setelah pemanasan hingga suhu tertentu. Polimer seperti MC, HPMC, terlarut hanya pada air yang dingin membentuk larutan yang kental. Pada peningkatan suhu larutan tersebut membentuk gel. Fenomena pembentukan gel atau pemisahan fase yang disebabkan oleh pemanasan disebut *thermogelation*.

4. Efek elektrolit

Konsentrasi elektrolit yang sangat tinggi akan berpengaruh pada gel hidrofilik dimana ion berkompetisi secara efektif dengan koloid terhadap pelarut yang ada dan koloid digaramkan (melarut). Gel yang tidak terlalu hidrofilik dengan konsentrasi elektrolit kecil akan meningkatkan rigiditas gel dan mengurangi waktu untuk menyusun diri sesudah pemberian tekanan geser.

5. Elastisitas dan rigiditas

Sifat ini merupakan karakteristik dari gel gelatin agar dan nitroselulosa, selama transformasi dari bentuk sol menjadi gel terjadi peningkatan elastisitas dengan peningkatan konsentrasi pembentuk gel. Bentuk struktur gel resisten terhadap perubahan atau deformasi dan mempunyai aliran viskoelastik. Struktur gel dapat bermacam-macam tergantung dari komponen pembentuk gel.

6. Rheologi

Larutan pembentuk gel (gelling agent) dan dispersi padatan yang terflokulasi memberikan sifat aliran pseudoplastis yang khas dan menunjukkan jalan aliran non-Newton yang dikarakterisasi oleh penurunan viskositas dan peningkatan laju aliran.

2.1.4 Kelebihan Gel

Sediaan gel mempunyai kelebihan diantaranya adalah memiliki viskositas dan daya lekat tinggi sehingga tidak mudah mengalir pada permukaan kulit, memiliki sifat tiksotropi sehingga mudah merata bila dioles, tidak meninggalkan bekas, hanya berupa lapisan tipis seperti film saat pemakaian, mudah tercucikan dengan air, dan memberikan sensasi dingin setelah digunakan, mampu berpenetrasi lebih jauh dari krim, sangat baik dipakai untuk area berambut dan

lebih disukai secara kosmetika, gel segera mencair jika berkontak dengan kulit dan membentuk satu lapisan dan absorpsinya pada kulit lebih baik daripada krim, memiliki daya lekat yang tinggi yang tidak menyumbat pori sehingga pernapasan pori tidak terganggu(Sharma, 2008).

2.1.5 Kekurangan Gel

1. Untuk hidrogel: harus menggunakan zat aktif yang larut di dalam 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
2. Penggunaan emolien golongan ester harus diminimalkan atau dihilangkan untuk mencapai kejernihan yang tinggi
3. Untuk hidroalkoholik: gel dengan kandungan alkohol yang tinggi dapat menyebabkan pedih pada wajah dan mata, penampilan yang buruk pada kulit bila terkena pemaparan 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.

2.1.6 Penggolongan Gel

Penggolongan gel dibagi menjadi beberapa jenis sebagai berikut:

1.1.6.1 Berdasarkan sifat fasa koloid (Lieberman, 1998)

1. Gel anorganik, contoh : bentonit magma.
2. Gel organik, pembentuk gel berupa polimer.

1.1.6.2 Berdasarkan sifat pelarut (Lieberman,1998)

1. Hidrogel (pelarut air)

Hidrogel pada umumnya terbentuk oleh molekul polimer hidrofilik yang saling sambung silang melalui ikatan kimia atau gaya kohesi seperti interaksi ionik, ikatan hidrogen atau interaksi hidrofobik. Hidrogel mempunyai biokompatibilitas yang tinggi sebab hidrogel mempunyai tegangan permukaan yang rendah dengan cairan biologi dan jaringan sehingga meminimalkan kekuatan adsorpsi protein dan adhesi sel, hidrogel menstimulasi sifat hidrodinamik dari gel biologikal, sel dan jaringan dengan berbagai cara, hidrogel bersifat lunak, elastis sehingga meminimalkan iritasi karena friksi pada jaringan sekitarnya. Kekurangan hidrogel yaitu memiliki kekuatan mekanik dan kekerasan yang rendah setelah mengembang. Contoh : bentonit magma, gelatin.

2. Organogel (pelarut bukan air/pelarut organik)

Salah satu contohnya adalah plastibase (suatu polietilen dengan BM rendah yang terlarut dalam minyak mineral dan didinginkan secara *shock cooled*) dan dispersi logam stearat dalam minyak.

3. Xerogel

Gel yang telah padat dengan konsentrasi pelarut yang rendah diketahui sebagai xerogel. Kondisi ini dapat dikembalikan pada keadaan semula dengan penambahan agen yang mengimbibisi, dan mengembangkan matriks gel. Contoh: gelatin kering, tragakan ribbons, acacia tears, selulosa kering dan polystyrene.

2.1.6.3 Berdasarkan karakteristik cairan gel (gel hidrofilik dan gel hidrofobik).

1. Gel hidrofilik, memiliki basis yang umumnya terdiri dari molekul-molekul organik yang besar dan dapat dilarutkan dengan fase pendispersi. Sistem koloid

hidrofilik lebih mudah dibuat dan memiliki kestabilan yang lebih besar dibanding hidrofobik. Gel hidrofilik umumnya mengandung komponen bahan pengembang, air, penahan lembab dan pengawet (Ansel dkk., 1999). Karakteristik gel jenis ini mempunyai aliran tiksotropik, tidak lengket, mudah menyebar, mudah dibersihkan, kompatibel dengan beberapa eksipien dan larut dalam air (Rowe dkk., 2009).

2. Gel hidrofobik, memiliki basis yang umumnya mengandung parafin cair dan polietilen atau minyak lemak dengan bahan pembentuk gel koloidal silika atau aluminium atau zink sabun (Lieberman, 1998). Gel ini tersusun dari partikel partikel anorganik, bila ditambahkan ke dalam fase pendispersi maka akan terjadi interaksi antara basis gel dan fase pendispersi. Basis gel hidrofobik tidak secara spontan menyebar (Ansel dkk., 1999).

2.1.6.4 Berdasarkan jumlah fasenya

1. Gel fase tunggal merupakan gel yang terdiri dari makromolekul organik yang tersebar merata dalam suatu cairan sampai tidak terlihat adanya ikatan antara makromolekul yang terdispersi dengan cairan (Lieberman dkk., 1998).
2. Gel fase ganda merupakan massa gel yang terdiri dari kelompok-kelompok partikel kecil yang berbeda sehingga gel ini digolongkan sebagai gel fase ganda atau gel dengan sistem dua fase yang sering disebut magma (Ansel dkk., 1999). 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 bersifat tiksotropik, membentuk semipadat jika dibiarkan dan menjadi cair pada pengocokan.

Pada penelitian ini sediaan gel yang akan dibuat termasuk kedalam golongan gel:

1. Berdasarkan sifat fase koloid

Berdasarkan sifat fase koloid sediaan gel termasuk gel organik karena pembentuk gel berupa polimer yaitu CMC-Na.

2. Berdasarkan sifat pelarut

Berdasarkan sifat pelarut termasuk hidrogel karena terbentuk oleh molekul polimer hidrofilik yaitu CMC-Na yang dapat dikembangkan dengan pelarut air.

3. Berdasarkan karakteristik cairan gel

Berdasarkan karakteristik cairan gel termasuk gel hidrofilik karena basis yang digunakan adalah CMC-Na yang terdiri dari molekul-molekul organik yang besar dan dapat dilarutkan dengan fase pendispersi dan pada formula mengandung komponen bahan pengembang, air, penahan lembab dan pengawet.

4. Berdasarkan jumlah fasenya

Berdasarkan jumlah fasenya termasuk dalam gel fase tunggal karena terdiri dari makromolekul organik yaitu CMC-Na yang tersebar merata dalam suatu cairan sampai tidak terlihat adanya ikatan antara makromolekul yang terdispersi dengan cairan.

2.2 Tinjauan tentang *Thickening agent*

Thickening agent adalah zat yang digunakan sebagai pengental sediaan, dan dapat meningkatkan penetrasi obat kedalam kulit. *Thickening agent* meliputi carbomer, polimer selulosa, komponen gum, dan polietilen glikol. Kekentalan gel dapat diperoleh dengan penggunaan bahan pengental alam dan sintetik. Bahan

sintetik lebih sering digunakan karena mencegah terbentuknya lapisan film dan tidak tertinggal di kulit. Terdapat beberapa bahan pengental seperti beeswax, karbomer, petrolatum, polietilen, gliserin, lanolin dan derivatnya, minyak mineral, dan propilen glikol (Yanhendri et al., 2012).

Gelling agent merupakan salah satu bahan yang dapat menambah kekentalan sediaan melalui mekanisme pengikatan molekul soven ke dalam jaringan polimer, sehingga mengurangi pergerakan dan menghasilkan viskositas sistem yang lebih tinggi. (Paye, Barel, and Maibach, 2006). Namun penggunaan *gelling agent* yang terlalu banyak akan menyumbat pori-pori pada kulit sehingga penetrasi obat akan menjadi lebih lama sehingga dibutuhkan *thickening agent* agar dapat memperbaiki daya sebarannya dan penetrasi obat ke dalam kulit sehingga diperoleh sediaan yang memiliki daya lekat yang baik dan juga penetrasi obat yang lebih baik dibandingkan tanpa menggunakan *thickening agent*.

2.3 Praformulasi

Praformulasi dapat dideskripsikan sebagai tahap perkembangan yang mana ahli farmasi mengkategorikan sifat fisika kimia dari bahan obat dalam pertanyaan yang dianggap penting dalam formulasi yang stabil, efektif dan bentuk yang aman. Beberapa parameter seperti titik didih, berat jenis, bentuk, stabilitas, dan kelarutan. Data yang didapat dari evaluasi ini berhubungan dengan data yang didapat dari pendahuluan farmakologi dan studi biokimia dan memberikan ahli farmasi informasi yang mengizinkan pemilihan dari dosis yang optimum mengandung bahan-bahan inert yang paling diminati perkembangannya (Gennaro, 1998).

Sehingga dapat disimpulkan bahwa praformulasi merupakan tahap awal dalam rangkaian proses pembuatan sediaan farmasi yang berpusat pada sifat-sifat kimia zat aktif serta interaksi dengan komponen lain yang mempengaruhi penampilan obat dan perkembangan suatu bentuk sediaan farmasi. Sehingga didapatkan suatu sediaan yang stabil, manjur, ketersediaan hayati terpenuhi, tidak toksik. Praformulasi bertujuan untuk menggambarkan proses optimal suatu obat melalui penentuan atau definisi sifat-sifat fisika dan kimia dianggap penting dalam menyusun formulasi sediaan yang stabil, efektif dan aman. Untuk membantu dalam memberikan arah yang lebih sesuai untuk membuat suatu rencana bentuk sediaan.

2.3.1 Karakteristik bahan

Berikut adalah karakteristik bahan perlu di perhatikan dalam praformulasi sediaan gel yaitu:

1. Natrium Diklofenak (Farmakope Indonesia edisi V 2014 Hal 1908)

Natrium diklofenak sebagai bahan aktif memiliki kelarutan dalam 30-100 bagian air, yang artinya agak sukar larut dalam air. Dapat bercampur atau kompatibel dengan bahan lain dalam sediaan, dan memiliki stabilitas yang baik apabila di buat sediaan oral maupun topikal.

Nama resmi	:Natrium Diklofenak
Nama lain	:diclofenac sodium
BM/TD/TL	:318,13g/cm ³ /188°C/284°C
Rumus struktur	: C ₁₄ H ₁₀ Cl ₂ NNaO ₂
Pemerian	:serbuk hablur putih, higroskopik

Kelarutan : mudah larut dalam etanol, metanol, agak sukar larut dalam air,
praktis larut dalam kloroform

Penyimpanan : dalam wadah tertutup rapat

2. CMC-Na (Farmakope Indonesia edisi IV 1995 Hal 175)

CMC-Na sebagai garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa. Konsentrasi 3-6% b/b biasa digunakan untuk menghasilkan gel (Rowe, dkk., 2009). Sebagai *gelling agent*, CMC-Na akan memberikan viskositas yang stabil. CMC-Na akan membentuk massa gel, meningkatkan viskositas, dan membentuk sifat alir sediaan gel pada sediaan. Dengan menggunakan basis CMC-Na, tidak diperlukan penambahan basa untuk menetralkan keasaman untuk dapat membentuk massa gel, seperti jika menggunakan karbopol.

Nama resmi : Carboxymethylcellulose sodium (CMC-Na)

Nama lain : Carboxymethylcellulose sodium

BM/TD/TL : 0,52 g/mol / 527.1°C / 149° C

Pemerian : berbentuk granul berwarna putih, tidak berbau, dan tidak berasa;

Kelarutan : praktis tidak larut dalam aseton, etanol 95%, eter, dan toluen; mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal, tidak larut dalam etanol, dalam eter dan dalam pelarut organik lain

Penyimpanan : dalam wadah tertutup rapat

Inkompabilitas : tidak bercampur dengan larutan asam berkonsentrasi tinggi

3. Aquades (Farmakope Indonesia edisi V 2014 Hal 1843)

Aquades juga digunakan sebagai pelarut bahan-bahan kimia padatan/serbuk yang akan dibuat menjadi larutan. Hampir sebagian besar larutan dibuat menggunakan aquades. Hal ini disebabkan aquades merupakan pelarut yang universal (umum) dan kebanyakan bahan-bahan kimia padat/serbuk larut dalam air sehingga sangat cocok dengan aquades.

Nama resmi	:Aqua destilata
Nama lain	:air suling
Pemerian	:cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, tidak mempunyai rasa
BM	: 18,02 g/cm ³
Kelarutan	: -
Penyimpanan	:dalam wadah tertutup rapat
Kegunaan	:sebagai fase air (pembawa)

4. Propilen glikol (Farmakope Indonesia edisi IV 1995 Hal 712)

Propilen glikol memiliki kelarutan yang baik dalam air, etanol 95%, aseton, dan kloroform, tidak bercampur dengan minyak lemak. Propilen glikol memiliki stabilitas yang baik pada pH 3-6. Propilen glikol merupakan bahan dengan viskositas tinggi sehingga dapat mempertahankan stabilitas gel. Gugus OH pada molekul propilen glikol dapat berikatan dengan hidrogen dengan rantan CMC-Na membentuk molekul yang lebih besar sehingga meningkatkan viskositas (Yang dan Zhu, 2007). Propilen glikol memiliki berat molekul yang lebih kecil, viskositas yang lebih rendah dibandingkan dengan gliserin.

Nama resmi :propilen glycol

Nama lain :metil-glikol

Rumus struktur : $C_3H_8O_2$

BM/TD/TL : 76.09g/mol / 1870°C/-

Pemerian :cairan kental, jernih, tidak berwarna, tidak berbau, rasa khas

Penyimpanan :dalam wadah tertutup rapat

Kelarutan :larut dalam air dan etanol, kloroform P, minyak esensial dan eter.

Incompatibilitas :minyak lemak, inkompatibile dengan reagen pengoksidasi seperti potassium permanganat.

5. Propylparaben (Farmakope Indonesia edisi IV 1995 Hal 713)

Propil paraben atau propil p-hidroksi benzoat mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_{10}H_{12}O_3$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan..

Nama lain :propil paraben, nipasol

Pemerian :serbuk hablur putih, tidak berbau, tidak berasa

Kelarutan :sangat sukar larut dalam air, larut dalam 3,5 bagian etanol (95%) P, dalam 3 bagian aseton P , dalam 140 bagian gliserol, 40 bagian mineral oil.

BM/TD/TL : 180,20 g/cm³ / -

Penyimpanan :dalam wadah tertutup rapat

6. Methyl paraben (Farmakope Indonesia edisi IV 1995 Hal 551)

Metilparaben mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_8H_8O_3$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Untuk pengawet

sediaan topikal, metilparaben yang biasa ditambahkan sebesar 0,02-0,3%. Efikasinya akan meningkat jika ditambah dengan propilen glikol sebesar 2-5% atau dikombinasikan dengan golongan paraben lain. Penggunaan basis gel derivat selulosa seperti CMC-Na rentan terhadap degradasi enzimatik oleh mikroorganisme yang dapat menyebabkan depolimerisasi sehingga polimer gel menjadi rusak dan viskositas gel menjadi turun. Penambahan metil paraben berguna untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme sehingga gel bertahan lebih lama dalam keadaan stabil (Lieberman, dkk., 1989)

Nama lain :metil paraben, nipagin

Pemerian :serbuk hablur halus, putih, hamper tidak berbau, tidak berasa, kemudian agak membakar diikuti rasa tebal

BM/TD/TL : 152,15 g/cm³ / -

Kelarutan : sukar larut air, benzena dan dalam karbontetraklorida, mudah larut dalam etanol dan eter

Penyimpanan : dalam wadah tertutup rapat

Incompatibilitas :aktivitas antimicrobial dan paraben lain dengan sangta dikurangi pada surfaktan non ionic seperti polysorbat 80. Ketidakcocokan dengan unsur lain seperti bentonite, sodium alginate, oil, sorbitol dan atropin

2.4 Formulasi

Formulasi adalah menggabungkan bersama komponen dalam hubungan yang sesuai dengan formula yang ada. Formulasi merupakan tahapan lanjutan dari kegiatan praformulasi. Dalam kegiatan formulasi harus diperhatikan tahapan-

tahapan dalam menggabungkan tiap komponen yang tertera pada formula yang telah dibuat (Siregar, 2010). Formulasi merupakan salah satu kegiatan dalam pembuatan sediaan dimana menitikberatkan pada kegiatan merancang komposisi bahan baik bahan aktif maupun bahan tambahan yang diperlukan untuk membuat sediaan tertentu yang meliputi nama dan takaran bahan. Pembuatan formulasi dilakukan setelah tahapan praformulasi.

2.4.4 Spesifikasi Bahan

Berikut adalah spesifikasi bahan penyusun formulasi sediaan gel:

2.4.4.1 Bahan Berkhasiat

Bahan berkhasiat adalah bahan obat yang digunakan untuk tujuan pengobatan sehingga dapat memberikan efek terapi yang diharapkan, bahan berkhasiat yang digunakan adalah Natrium Diklofenak yang dapat meredakan rasa nyeri dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase (COX) sehingga produksi prostaglandin di seluruh tubuh akan menurun. Bahan berkhasiat yang digunakan dalam penelitian ini adalah bahan aktif yang agak sukar larut dalam air sehingga efektif meredakan rasa nyeri dengan dibuat sediaan gel. Dosis Natrium Diklofenak untuk meredakan rasa nyeri dalam sediaan topikal adalah 1%.

1. Basis Gel

Pemilihan basis gel tergantung sifat obat, OTT, absorpsi, sifat kulit dan jenis luka. Pertimbangan pemilihan basis gel dipengaruhi oleh sifat zat berkhasiat yang digunakan dan konsistensi sediaan yang diharapkan. Sifat basis yang perlu diperhatikan adalah tidak berkhasiat, tidak mengiritasi dan menghidrasi, bersatu dengan zat aktif secara fisika dan kimia, dan stabil secara kimia dan fisika. Basis gel yang digunakan dalam penelitian adalah CMC-Na (natrium

karboksimetilselulosa). Penggunaan basis gel CMC-Na karena selain mudah diperoleh, dapat disebarkan dengan baik serta stabil dalam penyimpanan waktu yang lama. Natrium karboksimetilselulosa (CMC-NA, Ultraquellcellulosc, Zellin, Tylose C, Tylose CB Natriumselulosaglikolat) merupakan garam natrium dari asam selulosa glikol dan dengan demikian berkarakter ionik. Larutannya dalam air praktis bereaksi netral dan tidak memiliki aktivitas permukaan. Kadar CMC-Na sebagai gelling agent adalah 3-6%

2.4.4.2 Bahan Tambahan

1. Bahan Pengawet

Bahan pengawet merupakan zat yang digunakan untuk mencegah pertumbuhan mikroorganisme (Ansel, 1989). Kriteria pengawet yang digunakan antara lain, tidak toksik dan tidak mengiritasi, lebih memiliki daya bakterisid dari pada bakteriostatik, efektif pada konsentrasi rendah untuk spektrum luas, stabil pada kondisi penyimpanan, tidak berbau dan tidak berasa, tidak mempengaruhi atau dapat bercampur dengan bahan lain dalam formula, harganya murah. Metil paraben (Nipagin) dan propil paraben (nipasol) merupakan antimikroba spektrum luas dan dapat bekerja pada rentang pH yang luas. Kombinasi dari keduanya dapat meningkatkan efektivitas antimikrobanya. Contoh bahan pengawet yang sering digunakan adalah nipagin 0,12-0,18 % dan nipasol 0,02-0,05% (Anief, 1997).

2. Bahan Pelembab

Pelembab adalah zat yang digunakan untuk mencegah keringnya preparat karena berhubungan dengan kemampuan sediaan untuk menahan lembab. Dengan adanya pelembab, maka penguapan air oleh sediaan dapat diminimalisir sehingga

sediaan tidak kering saat penyimpanan maupun saat pengaplikasian. Contoh pelembab adalah gliserin, propilen glikol, sorbitol (Ansel,1989).

3. *Thickening agent*

Thickening agent adalah zat yang digunakan sebagai pengental sediaan, dan dapat meningkatkan penetrasi obat ke dalam kulit. Dengan *thickening agent* maka dapat memperbaiki daya sebar dan penetrasi obat ke dalam kulit sehingga diperoleh sediaan yang memiliki daya lekat yang baik dan juga penetrasi obat yang lebih baik dibandingkan tanpa menggunakan *thickening agent* (Paye, Barel, and Maibach, 2006).

Contoh *thickening agent* adalah propilenglikol, gliserin, polietilen, minyak mineral, lanolin dan derivatnya dll. Dalam penelitian ini *thickening agent* yang digunakan adalah propilen glikol. Selain sebagai *thickening agent*, propilen glikol juga dapat berfungsi sebagai humektan, propilen glikol dapat digunakan sebagai solvent atau cosolvent, dan pengawet. Dibandingkan dengan gliserol, dibutuhkan propilen glikol dengan jumlah yang lebih sedikit untuk menjalankan fungsi yang sama. Kadar propilen glikol sebagai *thickening agent* adalah $\approx 15\%$ (Rowe dkk., 2009).

2.5 Metode pembuatan Gel

Berikut adalah metode pembuatan sediaan gel secara umum

1. Semua komponen gel dipanaskan (terkecuali dengan air), kurang lebih sekitar 90°C
2. Air dipanaskan pada suhu 90°C, lalu CMC-Na di kembangkan dengan air panas

3. Air ditambahkan ke fase minyak, diaduk terus. Pengadukan kuat sebaiknya dihindari karena dapat menimbulkan gelembung.

(Marriot, John Fc., et al., 2010)

2.6 Pengujian Mutu Fisik

Pengujian mutu fisik sediaan gel bertujuan untuk mengevaluasi sediaan dan membandingkan dengan standart yang ada pada literatur. Terdapat beberapa evaluasi sediaan gel yaitu sebagai berikut:

1. Daya lekat

Uji daya lekat adalah uji yang dilakukan secara visual dengan melihat apakah sediaan dapat melekat sempurna apa tidak pada objeknya ketika diaplikasikan pada kulit. Daya lekat merupakan kemampuan sediaan untuk menempel pada lapisan epidermis (Zats & Gregory, 1996).

Pengujian daya lekat bertujuan untuk mengetahui waktu retensi atau kemampuan melekat sediaan gel yang dihasilkan pada saat penggunaan di tempat aplikasi. Semakin besar kemampuan gel untuk melekat, maka akan semakin baik penghantaran obatnya. Kemampuan daya lekat dipengaruhi oleh viskositas suatu sediaan. Semakin tinggi viskositas, maka daya lekat akan semakin besar, sedangkan daya sebar akan semakin kecil. Untuk menambah viskositas sediaan maka diperlukan bahan pengental atau *thickening agent*. *Thickening agent* memiliki peran utama sebagai bahan pengental, juga dapat memperbaiki daya sebar sehingga sediaan memiliki daya lekat yang dan daya sebar baik (Donovan & Flanagan, 1996). Syarat uji daya lekat pada sediaan semi padat adalah lebih dari 10 detik (Suyudi, 2014)

2. Uji organoleptis

Organoleptis merupakan pengujian kualitas suatu bahan atau produk menggunakan panca indra manusia. Organoleptis biasa dilakukan secara makroskopis dengan mendeskripsikan warna, kejernihan, transparansi, kekeruhan, dan bentuk sediaan (Lachman, 1994).

3. Uji homogenitas

Pemeriksaan homogenitas dapat dilakukan secara visual. Homogenitas gel diamati pada kaca objek di bawah cahaya, diamati apakah terdapat bagian-bagian yang tidak tercampurkan dengan baik. Gel yang stabil harus menunjukkan susunan yang homogen (Lachman, 1994).

4. Uji PH

Nilai pH idealnya sama dengan pH kulit atau tempat pemakaian. Hal ini bertujuan untuk menghindari iritasi. pH normal kulit manusia berkisar antara 4,5–6,5 (Draelos & Lauren, 2006).

5. Uji viskositas

Viskositas merupakan gambaran suatu benda cair untuk mengalir. Viskositas menentukan sifat sediaan dalam hal campuran dan sifat alirnya, pada saat diproduksi, dimasukkan ke dalam kemasan, serta sifat-sifat penting pada saat pemakaian, seperti konsistensi, daya sebar, dan kelembaban. Selain itu, viskositas juga akan mempengaruhi stabilitas fisik dan ketersediaan hayatinya. Semakin tinggi viskositas, waktu retensi pada tempat aksi akan naik, sedangkan daya sebar akan menurun. Viskositas juga menentukan lama lekatnya sediaan pada kulit, sehingga obat dapat dihantarkan dengan baik. Viskositas sediaan dapat dinaikkan dengan menambahkan polimer (Donovan & Flanagan, 1996).

6. Uji daya sebar

Uji daya sebar dilakukan untuk mengetahui kemampuan penyebaran sediaan gel saat dioleskan dikulit. Sebuah sampel dengan volume tertentu diletakkan diatas permukaan kaca lalu kaca tersebut diberi beban anak timbangan di atas permukaan kaca. Daya sebar berkaitan dengan kenyamanan pada pemakaian. Sediaan yang memiliki daya sebar yang baik sangat diharapkan pada sediaan topikal. Daya sebar sediaan semipadat berkisar pada diameter 3 cm-5 cm (Voight, 1994).

2.7 Tinjauan tentang Analgesik

2.7.1 Definisi Analgesik

Analgesik adalah suatu keadaan yang tidak menyenangkan pada saraf sensoris dan pengalaman emosional yang dapat memberikan sinyal pada individu terhadap kerusakan jaringan. Kerusakan ini dapat disebabkan oleh rangsangan kimia, mekanik, termal, dan kondisi patologis (contoh: tumor, inflamasi, kerusakan syaraf, dll) (Brenner & Stevens, 2006).

Rangsangan mekanik, termal, kimia atau listrik melampaui suatu nilai ambang tertentu, dapat menyebabkan kerusakan-kerusakan pada jaringan dan melepaskan zat-zat tertentu yang disebut mediator-mediator nyeri (prostaglandin, histamin, bradikinin, leukotrien, serotonin, dan ion-ion kalium). Kemudian rangsangan akan disalurkan ke otak melalui sumsum tulang belakang sampai di thalamus impuls kemudian diteruskan ke pusat nyeri di otak besar, di mana impuls dirasakan sebagai nyeri (Mutschler, 1991). Nyeri dapat dikelompokkan menjadi dua, yaitu nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut berasal dari luka atau

trauma, kejang, penyakit kulit, otot, struktur somatik, dan bagian dalam tubuh, sedangkan berdasarkan lokasinya nyeri kronik yaitu daerah viseral dan miofasial (otot dan jaringan jaringan penghubung) (Herfindal et al., 2000). Berdasarkan asalnya, nyeri dibagi menjadi dua jenis, yaitu nyeri somatik dan nyeri viseral. Nyeri somatik dibagi lagi atas nyeri permukaan dan nyeri dalam. Nyeri permukaan biasanya dapat memberikan reaksi perlindungan yang cepat dari serangan mendadak, seperti menutup mata atau menarik anggota badan.

Berdasarkan proses terjadinya, nyeri dapat dilawan dengan berbagai cara yaitu merintangi pembentukan rangsangan pada reseptor-reseptor nyeri perifer dengan analgesik perifer, merintangi penyaluran rangsangan nyeri di saraf-saraf sensoris dengan anestetik lokal, dan memblokode rangsangan dari pusat nyeri dalam sistem saraf pusat (SSP) dengan analgesik sentral (narkotik) atau dengan anestetik umum (Tan&Rahardja, 2008).

2.7.2 Penggolongan Analgesik

Analgesik diklasifikasikan dalam 2 golongan besar yaitu analgesik sentral (golongan narkotik) dan analgesik perifer (golongan non-narkotik) (Tan&Rahardja, 2008). Analgesik narkotik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit yang moderat ataupun berat seperti rasa sakit yang disebabkan oleh penyakit kanker, serangan jantung akut sesudah operasi, kolik usus atau ginjal. Aktivitas analgesik narkotik jauh lebih besar dibanding golongan analgesik non narkotik, sehingga disebut analgesik kuat. Pemberian obat ini secara terus menerus menimbulkan ketergantungan fisik dan mental atau kecanduan (Siswandono&Sukardjo, 2000). Contoh analgesik narkotik adalah morfin dan

kodein. Morfin adalah prototipe (bentuk asli/dasar) dari opioid. Morfin diindikasikan untuk nyeri moderat sampai berat, dan nyeri kronik. Morfin menyebabkan sedasi, efek ansiolitik, dan dapat mengurangi dosis anestesi.

Berdasarkan struktur kimianya, analgesik non-narkotik dibagi menjadi dua kelompok yaitu analgesik antipiretika dan obat anti radang bukan steroid (Non Steroidal Antiinflammatory Drugs = NSAID). Analgesik antipiretika digunakan untuk pengobatan simptomatik, yaitu hanya meringankan gejala penyakit, tidak menyembuhkan atau menghilangkan penyebab penyakit. Contoh golongan ini adalah asetaminofen. Kelompok NSAID mempunyai efek analgesik, antipiretik dan efek antiinflamasi. Untuk kasus ini, yang paling banyak digunakan adalah zat-zat dengan efek samping relatif sedikit, yakni ibuprofen, naproksen, diklofenak (Siswandono&Soekardjo, 2000; Tan&Rahardja, 2008).

Analgesik non-narkotik mengurangi nyeri dengan dua aksi yaitu di sistem saraf pusat dan perifer. Tempat aksi utama yaitu di sistem saraf perifer dan pada level nosiseptor dapat mengurangi penyebab nyeri. Sensasi nyeri berhubungan dengan pelepasan substansi endogen seperti prostaglandin, bradikinin (Katzung, 2007). Tempat kerja utama NSAID adalah enzim siklooksigenase (COX), yang mengkatalisis konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Prostaglandin juga terlibat dalam kontrol temperatur tubuh, transmisi nyeri, agregasi platelet. Prostaglandin tidak disimpan oleh sel, tetapi disintesis dan dilepaskan sesuai kebutuhan. Terdapat dua isoform enzim COX yaitu COX-1 dan COX-2. Enzim COX-1 diekspresi secara terus menerus dalam sebagian besar jaringan dan dianggap melindungi mukosa lambung. COX-1 terdapat dalam platelet, tetapi

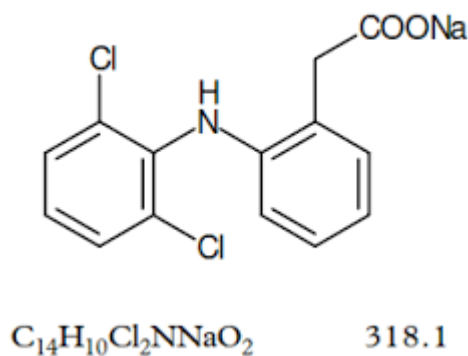
COX-2 tidak. Enzim COX-2 diproduksi secara terus menerus di dalam otak dan ginjal serta diinduksi pada tempat yang mengalami inflamasi.

Cara kerja NSAID yaitu memblokir kedua jenis COX tersebut. Golongan NSAID hanya menghambat COX-2 dan tidak COX-1. Secara teoritis, inhibitor COX-2 spesifik bersifat anti-inflamasi tanpa membahayakan saluran gastrointestinal atau mengubah fungsi platelet (Tan & Rahardja, 2008). Obat-obat NSAID dibagi dalam beberapa kelompok yaitu turunan asam salisilat, turunan para aminofenol, turunan asam asetat, turunan asam propionat, turunan oksikam, penghambat selektif COX-2 seperti celecoxib dan valdecoxib (Burke et al, 2006).

2.8 Tinjauan bahan Aktif

2.8.1 Definisi

Natrium diklofenak merupakan salah satu OAINS derivat asam fenilasetat. Selain antiinflamasi, natrium diklofenak juga mempunyai aktivitas lain sebagai analgesik dan antipiretik. Senyawa ini merupakan inhibitor cyclooxygenase nonselektif yang potensinya jauh lebih besar daripada indometasin, naproksen, atau beberapa senyawa lain. Berikut ini adalah struktur kimia natrium diklofenak:



Gambar 2.1 Struktur kimia Natrium diklofenak

Obat ini bekerja dengan cara menghambat enzim cyclooxygenase (COX) sehingga produksi prostaglandin di seluruh tubuh akan menurun. Penghambatan terhadap enzim cyclooxygenase-2 (COX-2) diperkirakan memediasi efek antipiretik (penurunan suhu tubuh saat demam), analgesik (pengurangan rasa nyeri), dan antiinflamasi (anti peradangan). Sedangkan penghambatan enzim COX-1 menyebabkan gangguan pada pencernaan berupa luka atau ulkus di lambung disamping gangguan pembekuan darah.

Natrium diklofenak sering digunakan untuk penanganan simptomatik jangka lama pada artritis reumatoid, osteoarthritis, dan spondilitis ankilosa. Senyawa ini mungkin juga berguna untuk penanganan jangka pendek cedera otot rangka akut, bahu nyeri akut (bisipital tendinitis dan subdeltoid bursitis), nyeri paskaoperasi, dan dismenorea. Selain itu, ada juga bentuk larutan yang digunakan untuk penanganan radang paskaoperasi setelah pengangkatan katarak. Efek samping timbul pada sekitar 20% pasien, akibatnya sekitar 2% pasien menghentikan terapi. Tujuh efek saluran cerna merupakan yang paling umum diantaranya mual, gastritis, perdarahan, pembentukan ulkus hingga perforasi dinding usus. Efek samping lain meliputi eritema kulit, sakit kepala, reaksi alergi, retensi cairan, dan edema. Obat ini tidak dianjurkan untuk anak-anak, ibu menyusui, atau wanita hamil.

2.8.2 Farmakodinamik

Efek analgesik natrium diklofenak jauh lebih lemah daripada efek analgesik opioid. Namun, tidak seperti opioid, natrium diklofenak tidak akan menimbulkan ketagihan dan efek sentral yang merugikan. Sebagai analgesik, natrium diklofenak mempunyai onset yang cepat dan durasi yang panjang serta

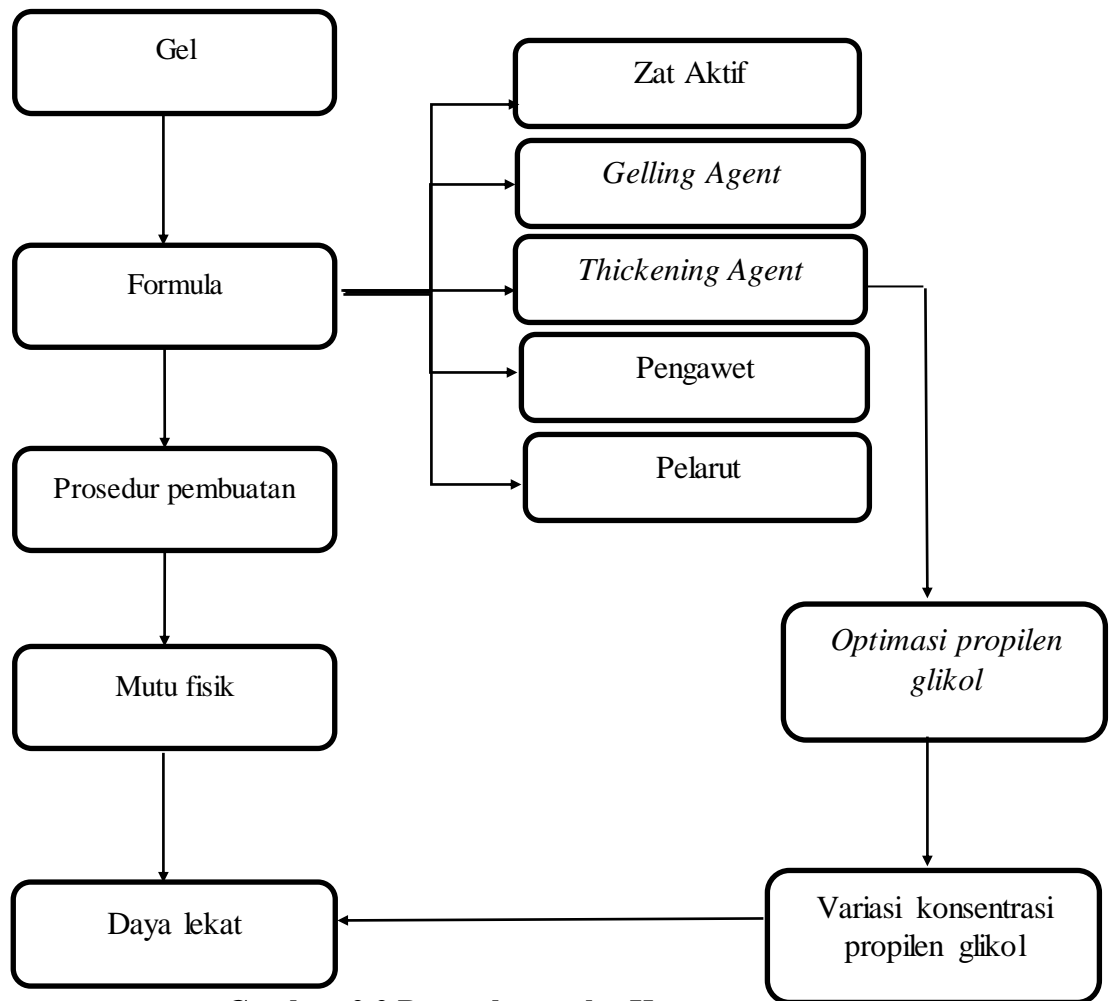
berguna untuk mengobati nyeri akut hingga kronik. Obat ini juga telah terbukti memiliki efek yang menguntungkan dalam serangan migrain. Dalam kondisi peradangan paskatrauma dan paskaoperasi, natrium diklofenak dengan cepat mengurangi nyeri spontan dan nyeri pada gerakan serta mengurangi pembengkakan inflamasi dan edema luka. Ketika digunakan bersamaan dengan opioid untuk pengelolaan nyeri paskaoperasi, natrium diklofenak secara signifikan mengurangi kebutuhan opioid.

Sebagai antipiretik, natrium diklofenak akan menurunkan suhu badan hanya pada keadaan demam. Sedangkan sebagai antiinflamasi, natrium diklofenak sering dimanfaatkan pada pengobatan kelainan muskuloskeletal seperti artritis reumatoid, osteoarthritis, dan spondilitis ankilosa. OAINS ini dapat meredakan nyeri saat istirahat, nyeri saat bergerak, kekakuan pada pagi hari, dan pembengkakan sendi.

2.8.3 Farmakokinetik

Absorpsi natrium diklofenak melalui saluran cerna berlangsung cepat dan sempurna. Laju absorpsi akan melambat jika diberikan bersamaan dengan makanan, tapi tidak dengan jumlah yang diabsorpsi. Walaupun waktu paruh singkat yaitu 1-3 jam, natrium diklofenak diakumulasi di cairan sinovial yang menjelaskan efek terapi di sendi jauh lebih panjang dari waktu paruh obat tersebut. Dua puluh lima metabolisme natrium diklofenak berlangsung di hati oleh isoenzim sitokrom P₄₅₀ subfamili CYP2C menjadi 4-hidroksidiklofenak, metabolit utama, serta bentuk terhidroksilasi lain. Metabolit tersebut akan diekskresi dalam urin (65%) dan empedu (35%) setelah mengalami glukoronidasi dan sulfasi.

2.9 Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Bagan kerangka Konsep

2.10 Kerangka Teori

Gel merupakan suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu dispersi yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar atau saling diserapi cairan. Beberapa keuntungan sediaan gel adalah sebagai kemampuan penyebarannya baik pada kulit, efek dingin yang dijelaskan melalui penguapan lambat dari kulit, tidak ada penghambatan fungsi rambut secara fisiologis, kemudahan pencuciannya dengan air yang baik, pelepasan obatnya baik (Voigt, 1984).

Untuk memperoleh sifat fisik gel yang optimum, dapat dilakukan optimasi formula gel dengan menggunakan bahan tambahan propilen glikol sebagai *thickening agent* atau bahan pengental dengan berbagai variasi konsentrasi. Propilen glikol dapat meningkatkan penetrasi bahan obat ke dalam kulit, menjaga stabilitas sediaan dengan cara meningkatkan fleksibilitas dan ketahanan dari suatu material.

Terdapat beberapa uji mutu fisik untuk mengetahui kualitas pada sediaan gel seperti uji organoleptis, uji homogenitas, uji daya sebar, uji viskositas dan uji daya sebar. Pada penelitian ini hanya dilakukan uji daya lekat, karena untuk mengetahui pengaruh propilen glikol terhadap daya lekat sediaan gel. Setelah melakukan uji daya lekat dari sediaan gel Natrium Diklofenak, kemudian dilakukan analisa data sesuai dengan syarat yang telah ditetapkan pada literature.

2.11 Hipotesis

Hipotesis dalam penelitian ini adalah sebagai berikut

H₀: Propilen glikol sebagai *thickening agent* dalam sediaan gel tidak berpengaruh terhadap daya lekat gel Natrium Diklofenak.

H₁: Propilen glikol sebagai *thickening agent* dalam sediaan gel berpengaruh terhadap daya lekat gel Natrium Diklofenak

Jika propilen glikol berpengaruh terhadap daya lekat sediaan gel Natrium Diklofenak, maka H₀ ditolak dan H₁ diterima.

