

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Analgesik yang paling banyak digunakan salah satu nya adalah obat anti-inflamasi non-steroid (OAINS) atau *nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAIDs) karena efek analgesik, antiinflamasi, dan antipiretiknya yang moderat, serta efek sampingnya yang dapat diprediksi dan ketersediaannya yang dijual bebas (Phillips and Currier, 2004). Hampir seluruh NSAID dapat menghambat sintesis prostaglandin dengan inhibisi COX-1 dan COX-2 (Widiyastuti, 2008). Kemanjuran analgesik NSAID didasarkan pada penghambatan prostaglandin sentral dan perifer melalui penghambatan enzim siklooksigenase (COX) yang terlibat dalam konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Karena NSAID menghambat fungsi prostaglandin normal, sehingga efek sampingnya dapat diprediksi yaitu ulserasi peptikum, penurunan hemostasis, dan disfungsi ginjal. Pasien yang menerima terapi NSAID jangka panjang mungkin memiliki prevalensi tukak lambung atau duodenum setinggi 20% (Phillips and Currier, 2004).

Salah satu obat golongan NSAID adalah diklofenak. Diklofenak merupakan turunan asam fenilasetat yang biasanya digunakan untuk menghilangkan rasa sakit dan peradangan dalam berbagai kondisi. Diklofenak juga diberikan secara oral sebagai garam kalium. Kalium diklofenak digunakan dalam pengobatan migrain dalam dosis awal 50 mg yang diminum pada tanda-tanda serangan pertama, dosis tambahan 50 mg dapat diambil setelah 2 jam jika gejalanya tidak hilang. Kalium diklofenak adalah zat aktif berbentuk serbuk kristal putih atau agak kekuningan dan sedikit higroskopis (Sweetman, 2009). Karena kalium diklofenak merupakan obat golongan NSAID, sehingga dapat menyebabkan iritasi pada *gastrointestinal tract* (saluran cerna) dengan dua mekanisme patofisiologi. Mekanisme pertama ialah menghambat siklooksigenase 1 dan 2 sehingga terjadi penghambatan sintesis prostaglandin dalam jaringan tubuh. Mekanisme kedua yaitu pada saat pH lambung netral, kalium diklofenak akan terdifusi ke epitel membran sel mukosa karena kalium diklofenak merupakan asam lemah. Diklofenak akan memiliki bentuk hidrofilik yang terjebak serta terakumulasi dalam sel dan akan mengalami reionisasi pada suasana netral, sehingga menyebabkan sel terluka (Purnamasari *et al.*, 2019).

Jika kalium diklofenak diberikan melalui rute peroral, maka akan memberikan efek samping mengiritasi saluran pencernaan, sehingga perlu diberikan melalui rute yang lain yaitu dapat diberikan melalui kulit (Purnamasari *et al.*, 2019). Kulit merupakan organ tubuh yang paling luas dengan luas permukaan $1,7 \text{ m}^2$ dan 16% total *massa* tubuh manusia adalah berasal dari kulit, serta kulit merupakan organ paling luar sehingga mudah diakses. Kulit terbagi menjadi tiga bagian yaitu hipodermisi (lapisan paling dalam), dermis (lapisan tengah), dan epidermis (lapisan paling luar). Kulit memiliki beberapa fungsi utama diantaranya sebagai pelindung antara lingkungan internal dengan eksternal tubuh dari paparan mikroorganisme, transport alergen, radiasi ultraviolet, penguapan air tubuh dan bahan kimia (Kalangi, 2014).

Rute alternatif untuk pemberian obat melalui intravena dan oral salah satunya adalah rute transdermal. Kecepatan pemberian obat melalui rute transdermal yaitu tetap (stabil) untuk dapat mentransfer obat masuk melalui kulit hingga ke sistemik. Kelebihan dari rute ini ialah dapat mengurangi biaya pengobatan dan meningkatkan kepatuhan pasien, obat dapat terhindar dari *first pass effect* yang dimana obat dapat menimbulkan efek samping, bioavailabilitas obat dapat meningkat, non-invasif dan mudah dipakai, obat dapat terhindar dari saluran pencernaan sehingga obat tidak terdegradasi, penetrasi obat dapat dihentikan kapan saja saat pelepasan *patch* dari kulit, tersedia kadar plasma tunak, rute yang baik untuk pasien yang sering muntah akibat menelan obat atau tidak dapat menelan obat, dan kemungkinan terjadinya overdosis lebih kecil serta mudah mendeteksi obat (Handayani dan Kautsar, 2018).

Transdermal *patch* merupakan salah satu bentuk sediaan yang dapat berpenetrasi melalui kulit sehingga dapat memberikan efek sistemik. Transdermal *patch* merupakan *patch* perekat obat untuk pemberian dosis tertentu dengan cara ditempatkan pada permukaan kulit sehingga obat dapat masuk melalui kulit dan mencapai sistemik dengan tingkat penetrasi yang telah ditentukan sebelumnya. Akan tetapi, transdermal *patch* memiliki permeabilitas kulit yang rendah sehingga dapat mengakibatkan jumlah molekul obat yang masuk ke dalam kulit terbatas. Karena itu penetrasi *patch* harus dapat ditingkatkan dengan memilih *enhancer* yang cocok untuk meningkatkan penetrasinya serta polimer dan *plasticizer* yang baik untuk komposisi matriks *patch* sehingga obat dapat menembus kulit dan area target pengobatan dapat tercapai (Pragya *et al.*, 2012). *Patch* transdermal terdiri dari lapisan pelindung, matriks yang mengandung bahan aktif, perekat

yang memungkinkan *patch* menempel pada kulit dan lapisan pelepas untuk melindungi perekat yang menempel pada kulit (David, 2005).

Sediaan *patch* memiliki 2 tipe yaitu tipe membran dan tipe matriks. Pada tipe membran dirancang dalam sistem reservoir yang terdapat lubang untuk bahan aktif dan eksipien atau bahan tambahan lainnya agar terpisah dari lapisan *adhesive backing impermeable* yang digunakan untuk mengontrol arah pelepasan bahan aktif. Sedangkan pada tipe matriks, dirancang agar bahan aktif, polimer dan eksipien atau bahan tambahan lainnya dicampur bersama (Zakaria, 2019). Pada tipe matriks tersusun oleh polimer obat, *backing layer*, lapisan *adhesive* dan lapisan yang dapat dilepas (*release linear*). Polimer yang berikatan dengan obat menjadi faktor yang mengendalikan laju pelepasan obat dari sediaan. Keuntungan dari tipe ini ialah bentuk sediaan yang tipis juga elegan sehingga nyaman saat digunakan, serta proses pembuatan yang cepat, mudah dan murah (Anggraeni, 2019).

Telah banyak penelitian yang dilakukan untuk mendapatkan kombinasi polimer yang paling optimum dalam menghantarkan obat dari sediaan. Salah satu penelitian yang telah dilakukan ialah dengan menggunakan bahan aktif meloksikam juga polimer karboksimetil kitosan (KMK) dengan perbandingan kadar 6,0%; 6,5% dan 7,0% dan hidroksipropil metil selulosa (HPMC 606) dengan perbandingan kadar 10%; 15% dan 20% serta propilen glikol (PG) dengan konsentrasi 20% sebagai penyempurna sediaan agar lebih lentur, efektif dan nyaman digunakan. Dalam penelitian ini didapatkan bahwa kombinasi polimer KMK 7,0% dengan jumlah HPMC 606 20% memberikan hasil terbaik untuk sediaan transdermal *patch* meloksikam yang dilihat pada nilai fluks pelepasan yang tinggi serta konsistensi bentuk fisik yang terbaik (Nastiti, 2018). Penelitian lain yang telah dilakukan ialah dengan menggunakan kombinasi polimer kitosan dengan HPMC juga gliserin sebagai *plasticizer* dan transcutol sebagai *enhancer*. Pada penelitian ini didesain *patch* transdermal untuk penghantaran sistemik dengan bobot per *patch* sebesar 75 mg. Kombinasi polimer yang digunakan dibuat dalam 5 variasi formula dengan perbandingan konsentrasi berbeda yaitu kitosan:HPMC berturut-turut adalah 1:1 (F1), 2:1 (F2), 3:1 (F3), 1:2 (F4), dan 1:3 (F5). Dari hasil pengujian pada penelitian ini didapatkan bahwa seluruh formula yang diuji memiliki karakteristik yang baik. Namun, pada formula 1 dengan perbandingan kitosan:HPMC (1:1) memiliki nilai komulatif terpenetrasi dan nilai fluks tertinggi dengan bobot masing-masing zat yaitu 500 mg (Auliya dan Darma, 2019).

Agar dapat mengetahui sediaan yang dibuat sudah sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan, maka diperlukan evaluasi yang terdiri dari beberapa pengujian. Sediaan matriks transdermal *patch* yang sudah jadi akan dilakukan evaluasi fisik untuk menentukan kestabilan fisik sediaan (Nurmesa *et al.*, 2019).

Pada penelitian ini, peneliti merancang dan mendesain sediaan transdermal *patch* kalium diklofenak. Penelitian ini membandingkan kombinasi penggunaan polimer karboksimetil kitosan (KMK) dan hidroksipropil metil selulosa (HPMC) sebagai polimer hidrofilik dan etil selulosa (EC) sebagai polimer hidrofobik. Komposisi kombinasi polimer yang digunakan ialah dengan perbandingan KMK:HPMC:EC berturut-turut adalah 1:4:7 (F1) dan 4:1:7 (F2). Penggunaan HPMC ketika dikombinasikan dengan polimer kitosan akan menghasilkan sifat fisik yang lebih baik ditinjau dari *folding endurance* dan *tensile strength* dari *patch* (Ningsi *et al.*, 2015). Selain itu, polimer KMK lebih hidrofilik daripada kitosan karena KMK memiliki gugus karboksimetil yang dapat menyebabkan kemungkinan terjadinya ikatan hidrogen dengan molekul-molekul air (Kurniasih *et al.*, 2012). Penggunaan EC dengan rasio besar dapat menyebabkan kecepatan pelepasan obat menurun sehingga mengikuti kinetika pelepasan obat orde nol (Zakaria, 2019). Penelitian ini juga digunakan polietilen glikol (PEG) dengan kadar 80,47% sebagai *plasticizer* dan mentol dengan kadar 0,24% sebagai *enhancer* serta metil metakrilat dengan kadar 4,27% sebagai *adhesive*. Pembuatan matriks transdermal *patch* kalium diklofenak dilakukan dengan menggunakan metode *solvent evaporation* karena lebih efisien, mudah dikerjakan untuk skala laboratorium, mudah dalam proses pembuatannya dan tidak memerlukan alat cetak khusus (Zakaria, 2019). Untuk menentukan formula yang paling tinggi dalam menjaga karakteristik fisika serta kimia maka dilakukan beberapa pengujian diantaranya pengamatan organoleptis, *moisture content* (MC), keseragaman bobot, uji ketebalan, uji kerataan, uji homogenitas, penetapan kadar bahan aktif dan uji pelepasan secara *in vitro* dengan menggunakan alat dayung di atas cakram.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan data pada latar belakang, maka masalah dalam penelitian ini adalah:

- a. Bagaimana pengaruh kombinasi konsentrasi polimer HPMC, KMK dan EC dengan perbandingan (4:1:7) dan (1:4:7) terhadap karakteristik fisika kimia (organoleptis, *moisture content*, keseragaman bobot, ketebalan, kerataan,

homogenitas, penetapan kadar bahan aktif) dari sediaan transdermal *patch* kalium diklofenak tipe matriks?

- b. Apakah kombinasi konsentrasi polimer HPMC, KMK dan EC dengan perbandingan (4:1:7) dan (1:4:7) menyebabkan pelepasan terkontrol pada pelepasan kalium diklofenak dari sediaan transdermal *patch* kalium diklofenak tipe matriks?
- c. Apakah kombinasi polimer HPMC, KMK dan EC dengan perbandingan (1:4:7) memiliki laju pelepasan kalium diklofenak lebih tinggi dibandingkan dengan perbandingan (4:1:7) pada sediaan transdermal *patch* kalium diklofenak tipe matriks?

1.3 Tujuan Penelitian

Tujuan pada penelitian ini adalah:

- a) Mengevaluasi pengaruh kombinasi polimer HPMC, KMK dan EC dengan perbandingan (4:1:7) dan (1:4:7) terhadap karakteristik fisika kimia (organoleptis, *moisture content*, keseragaman bobot, ketebalan, kerataan, homogenitas, penetapan kadar bahan aktif) dari sediaan transdermal *patch* kalium diklofenak tipe matriks.
- b) Mengevaluasi pelepasan terkontrol kalium diklofenak dari sediaan transdermal *patch* tipe matriks menggunakan kombinasi polimer HPMC, KMK dan EC dengan perbandingan (4:1:7) dan (1:4:7).
- c) Menentukan laju pelepasan kalium diklofenak dari sediaan transdermal *patch* tipe matriks menggunakan kombinasi polimer HPMC, KMK dan EC dengan perbandingan (4:1:7) dan (1:4:7).

1.4 Manfaat Penelitian

Pada hasil akhir penelitian ini diharapkan dapat menyajikan data ilmiah terkait kombinasi polimer hidroksi propil metil selulosa (HPMC), karboksimetil kitosan (KMK) dan etil selulosa (EC) yang paling tinggi dalam menjaga karakteristik fisika kimia serta laju pelepasan obat dari sediaan transdermal *patch* kalium diklofenak tipe matriks sehingga dapat digunakan untuk pengembangan teknologi farmasi kedepannya.