

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Kalium diklofenak merupakan salah satu obat golongan *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drug* (NSAID) derivat asam fenilasetat yang bersifat non-selektif dalam menghambat enzim *cyclooxygenase* (COX) (Katzung, 2012). Kalium diklofenak merupakan bentuk garam dari diklofenak. Kalium diklofenak digunakan untuk mengatasi nyeri dan inflamasi pada penyakit muskuloskeletal dan persendian seperti *osteoarthritis*, *ankylosing spondylitis*, dan *rheumatoid arthritis*. Selain itu, juga dapat diberikan pada berbagai kondisi yang menimbulkan rasa nyeri seperti asam urat akut dan dapat diberikan pasca pembedahan. Dosis kalium diklofenak dalam sediaan oral untuk mengobati *rheumatoid arthritis* adalah 75 hingga 150 mg sehari yang diberikan dalam dosis terbagi. Selain secara oral, kalium diklofenak juga dapat diabsorpsi secara perkutan (Brayfield, 2014). Pada pemberian secara topikal khususnya dalam sediaan *patch*, sediaan yang sudah beredar adalah 1,3% *diclofenac epolamine* pada tiap *patch* ukuran 10 cm x 14 cm untuk mengatasi nyeri dan inflamasi lokal dalam *osteoarthritis* dan *rheumatoid arthritis* (DailyMed, 2010; Dipiro *et al.*, 2020).

Kalium diklofenak merupakan senyawa dengan berat molekul 334,24 Dalton dan tersedia dalam bentuk serbuk hablur putih atau hampir putih (Kemenkes RI, 2020). Kalium diklofenak sukar larut dalam air dan memiliki koefisien partisi (log P) sebesar 4,4. Oleh sebab itu, kalium diklofenak tergolong sebagai obat dengan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II, yaitu obat dengan kelarutan rendah tetapi memiliki permeabilitas tinggi (Van Den Abeele *et al.*, 2016).

Kalium diklofenak menghambat COX-1 dan COX-2. Adanya penghambat COX-1 akan mencegah pembentukan prostaglandin. Prostaglandin selain sebagai mediator nyeri juga berfungsi melindungi mukosa lambung. Akibatnya, pasien yang mengonsumsi kalium diklofenak dapat mengalami efek samping pada saluran pencernaan meliputi mual, muntah, nyeri epigastrium, hingga *peptic ulcer* dan perdarahan (Katzung, 2012). Kalium diklofenak yang diberikan secara oral dapat diabsorpsi hampir seluruhnya, tetapi kalium diklofenak juga akan mengalami *first-pass metabolism* yang menyebabkan hanya 50% obat yang tersedia di sistemik dalam bentuk tidak berubah (Brayfield, 2014). Untuk

mengatasi hal tersebut, maka kalium diklofenak dapat diberikan melalui rute lain, yaitu transdermal.

Sistem penghantaran obat secara transdermal memfasilitasi obat untuk menembus kulit dan sebagai salah satu rute untuk meningkatkan efikasi dan menurunkan toksisitas dari suatu obat (Donnelly and Singh, 2015). Rute transdermal memiliki beberapa keuntungan. Jika melihat dari absorpsinya, rute transdermal dapat menghindari gangguan absorpsi obat oral yang dipengaruhi oleh aktivitas enzim, pH, dan interaksi obat dengan makanan maupun obat lain. Jika melihat dari metabolisme, rute transdermal dapat menghindari *first-pass metabolism* yang terjadi pada pemberian rute oral. Jika melihat dari efek samping dan toksisitas, rute transdermal dapat menghindari efek samping pada obat yang diberikan secara oral dan mudah menghentikan efek samping maupun efek toksik dengan hanya melepaskan atau menghilangkan obat yang diaplikasikan pada permukaan kulit. Jika melihat dari akseptabilitasnya, rute transdermal tidak sakit dan menjamin pelepasan obat yang diperpanjang ataupun dikontrol sehingga dapat meningkatkan kepatuhan karena berkurangnya frekuensi pemberian obat (Allen and Ansel, 2014).

Sistem penghantaran transdermal menghendaki obat menembus kulit untuk memberikan efikasi. Kulit merupakan organ terluas dengan luas permukaan sekitar 2 m^2 dan terdiri dari beberapa lapisan, yaitu epidermis, dermis, dan hipodermis (Patel *et al.*, 2018). Efikasi akan timbul ketika obat mencapai lapisan dermis. Namun, pada tahap awal, obat harus mampu menembus bagian terluar lapisan epidermis, yaitu stratum korneum. Tidak semua obat dapat dengan mudah menembus lapisan ini, terutama bagi obat yang bersifat polar. Hal ini dikarenakan stratum korneum terdiri dari beberapa *lipid bilayer* dan korneosit membentuk struktur “*brick and mortar*” yang menjadi penghalang kulit yang efisien serta mencegah dehidrasi. Oleh sebab itu, pada sediaan dengan sistem penghantaran transdermal dibutuhkan *enhancer*. *Enhancer* merupakan senyawa kimia yang secara efisien dan reversibel akan melemahkan penghalang stratum korneum sehingga obat dapat berpenetrasi ke lapisan kulit yang lebih dalam dan sampai ke sirkulasi sistemik. *Enhancer* juga dapat bekerja dengan meningkatkan koefisien difusi obat pada stratum korneum atau berinteraksi dengan keratin sehingga dapat meningkatkan partisi obat (Ita, 2020).

Salah satu bentuk sediaan dengan rute transdermal adalah *patch*. Ada karakteristik tertentu sehingga suatu obat dapat diformulasikan dalam bentuk *patch*. Karakteristik tersebut antara lain berat molekul obat harus kurang dari 500 Dalton, bersifat cukup lipofilik yang dapat dilihat dari nilai log P antara 1 sampai 4, memiliki titik lebur rendah

(kurang dari 250°C), dan dosis yang digunakan juga harus rendah, yaitu kurang dari 20 mg/hari (Bouwman-Boer and May, 2015; Pastore *et al.*, 2015). Jika melihat dari sisi akseptabilitas, maka obat yang diformulasi dalam bentuk *patch* harus tidak mengiritasi dan sensitif terhadap kulit. Jika melihat dari sisi farmakokinetika, obat yang diformulasikan harus memiliki profil farmakokinetik dan farmakodinamik yang konsisten, waktu paruh 10 jam atau kurang, bioavailabilitas oral rendah, dan indeks terapeutiknya juga rendah (Kesarwani *et al.*, 2013).

Ada 2 tipe *patch* yang tersedia, yaitu tipe matriks dan tipe *reservoir* (membran). Prinsip dari *patch* tipe matriks adalah obat didispersikan ke dalam matriks polimer pada lapisan *adhesive* tanpa adanya *reservoir* internal. Kecepatan pelepasan obat untuk diabsorpsi kulit diatur oleh matriks polimer. Pada *patch* tipe membran, obat berada di dalam *reservoir* yang terpisah dari lapisan *adhesive* dan pelepasan obat dari *reservoir* dikontrol oleh membran permeabel. *Patch* tipe membran menjamin laju pelepasan obat yang konstan atau mengikuti kinetika orde nol (Bouwman-Boer and May, 2015). Akan tetapi, *patch* tipe membran membutuhkan *patch* yang lebih besar untuk mencapai tujuan karena kontrol membran yang meningkat. Selain itu, ada risiko terjadinya overdosis atau *dose-dumping effect* karena rusaknya *backing membrane* secara tidak sengaja sehingga laju pelepasan obat dari *reservoir* menjadi tidak terkontrol. Hal ini tidak terjadi pada *patch* tipe matriks. *Patch* tipe matriks juga lebih disukai karena lebih tipis, nyaman, fleksibel, dan melekat serta biaya produksinya yang lebih murah (Pastore *et al.*, 2015).

Patch tipe matriks terdiri dari 3 lapisan, yaitu *backing layer*, *adhesive containing drug*, dan *release liner* sedangkan komponen dasar dalam *patch* terdiri dari obat, polimer, *enhancer*, dan eksipien lain. Obat didispersikan sampai homogen dalam matriks polimer hidrofilik dan lipofilik. Polimer merupakan senyawa yang mengontrol pelepasan obat dan tidak hanya harus biokompatibel dengan kulit, tetapi juga memberikan laju obat yang konstan (Kesarwani *et al.*, 2013). Ada 2 polimer yang digunakan dalam *patch*, yaitu polimer hidrofilik dan polimer hidrofob. Polimer hidrofilik merupakan polimer yang dapat meningkatkan pelepasan obat dari *patch* tetapi tidak dapat mempertahankan pelepasan obat dalam jangka waktu yang lama. Sementara polimer hidrofob merupakan polimer yang menahan pelepasan obat untuk jangka waktu yang cukup lama tetapi tidak dapat melepaskan seluruh obat dari matriks (Reddy *et al.*, 2018).

Hidroksi propil metil selulosa (HPMC) merupakan polimer hidrofilik yang umum digunakan dalam *patch* tipe matriks (Al Hanbali *et al.*, 2019). HPMC merupakan polimer yang memiliki kemampuan untuk mengembang dan membentuk pori sehingga matriks

akan mengalami erosi dan memberikan kinetika pelepasan mengikuti orde nol (Auliya *et al.*, 2019). Polimer hidrofilik lain yang dapat dikombinasikan dengan HPMC ialah karboksimetil kitosan (KMK). KMK merupakan polimer hidrofilik kationik derivat kitosan yang toksisitasnya rendah, *biodegradable*, biokompatibel serta memiliki aktivitas sebagai antibakteri, antioksidan, dan penyembuh luka (Chaiwong *et al.*, 2020). KMK mudah larut dalam air sehingga obat akan lebih mudah lepas dari matriks KMK karena adanya interaksi antara air dengan gugus hidrofilik KMK (Siahaan *et al.*, 2017). Sementara polimer hidrofobik yang umum digunakan adalah etil selulosa (EC) (Al Hanbali *et al.*, 2019). EC merupakan polimer hidrofobik nonionik yang tidak mengiritasi, tidak alergik, dan biokompatibel. Peningkatan viskositas EC mampu memberikan pelepasan obat yang lebih lama sehingga dapat memperpanjang durasi aksi obat (Wasilewska and Winnicka, 2019).

Banyak penelitian telah dilaksanakan untuk mencari kombinasi polimer terbaik dalam menghantarkan berbagai macam obat. Pada penelitian Pramesthi *et al.* yang mengkombinasi polimer HPMC dan EC dengan perbandingan 1:9 ; 2:8 ; dan 3:7 menyimpulkan bahwa perbandingan 3:7 merupakan kombinasi terbaik karena mampu membentuk *patch* dengan konsistensi, *%moisture content*, dan fluks pelepasan yang lebih besar dibanding perbandingan lainnya (Pramesthi *et al.*, 2014). Penelitian lain mengkombinasikan tiga macam polimer, yaitu KMK, HPMC E15, dan EC N22 menggunakan variasi perbandingan polimer dengan berat total polimer 337,5 mg dan berat total *patch* 500 mg. Penelitian ini menyimpulkan bahwa penambahan KMK dapat meningkatkan *%moisture content patch* (Umma, 2019). Selain itu, penelitian Chourasia *et al.* menemukan bahwa kombinasi polimer kitosan dan HPMC dengan perbandingan 3:2 mampu memberikan pelepasan paling tinggi dibanding formula lainnya, yaitu mencapai 98,365% dalam 12 jam pengujian (Chourasia *et al.*, 2019).

Komponen lain yang ada pada *patch* berupa *enhancer*. *Enhancer* yang sering digunakan adalah mentol karena memiliki daya penetrasi yang tinggi, yaitu dengan konsentrasi $\leq 3,5\%$ sudah dapat mengubah struktur dari stratum korneum. Mentol meningkatkan fluiditas stratum korneum melalui 2 mekanisme, yaitu dengan melemahkan stabilitas ikatan hidrogen yang menghubungkan lipid kulit dan meningkatkan fluiditas membran lipid (Chen *et al.*, 2019). Selain itu, juga terdapat komponen lain yang digunakan berupa pelarut dan *plasticizers* yang berturut-turut berfungsi melarutkan atau mendispersikan bahan dan meningkatkan fleksibilitas *patch*. Pelarut yang digunakan dalam preparasi *patch* berupa etanol, aseton, dan diklorometana (Al Hanbali *et al.*, 2019).

Sementara *plasticizers* yang dapat digunakan berupa 5-80% propilen glikol (PG) dan 5-20% polietilen glikol (PEG) 400 (Rowe *et al.*, 2009; Fridayanti *et al.*, 2010). *Plasticizers* akan meningkatkan fleksibilitas serta melemahkan interaksi rantai polimer dengan mengurangi ikatan hidrogen pada rantai polimer dan berinteraksi dengan gugus fungsi polimer (Güngör *et al.*, 2012). Dalam *patch* juga terdapat *adhesive* yang sensitif terhadap tekanan berfungsi untuk merekatkan *patch* pada permukaan kulit. Bahan *adhesive* yang banyak digunakan dalam formulasi *patch* berupa akrilat dan silikon (Al Hanbali *et al.*, 2019; PubChem, 2022).

Untuk mengetahui bahwa sediaan *patch* yang dihasilkan baik, maka perlu dilakukan evaluasi. Evaluasi karakteristik fisikokimia yang dapat dilakukan meliputi organoleptis, ketebalan *patch*, keseragaman bobot, *moisture content*, *moisture uptake*, kerataan, ketahanan lipatan, penetapan kadar bahan aktif, uji stabilitas, *tensile strength*, dan *swellability*. Untuk mengetahui bahwa *patch* yang dihasilkan dapat lepas dari sediaan dan menembus kulit, maka dilakukan uji pelepasan *in vitro* dan uji penetrasi (Kesarwani *et al.*, 2013). *Moisture content* menunjukkan kadar air dalam sediaan. Kadar air akan membantu proses pelepasan obat sehingga semakin besar %*moisture content*, maka semakin besar pula jumlah obat yang dapat dilepaskan. Namun, ada syarat %*moisture content* yang dapat diterima, yaitu sebesar 2-10% karena %*moisture content* yang terlalu besar akan memengaruhi stabilitasnya terhadap kontaminasi mikroorganisme (Hendradi *et al.*, 2011).

Pada penelitian ini dilakukan studi untuk mencari perbandingan polimer paling ideal dalam sediaan *patch* kalium diklofenak tipe matriks dari kombinasi polimer KMK, HPMC E15, dan EC N22. Perbandingan polimer yang digunakan adalah KMK, HPMC E15, dan EC N22 (2 : 3 : 7) dan (3 : 2 : 7). Dalam pembuatan *patch* pada penelitian ini juga digunakan bahan lain yaitu mentol sebagai *enhancer*, PEG 400 sebagai *plasticizers* serta metil metakrilat sebagai *adhesive*. *Patch* akan dibuat dengan teknik *solvent casting*. Sebagai parameter sediaan *patch* sudah memiliki karakteristik fisik dan pelepasan paling ideal, maka dilakukan evaluasi karakteristik fisikokimia dan uji pelepasan. Evaluasi karakteristik fisikokimia yang akan dilakukan berupa organoleptis, keseragaman bobot, *moisture content*, kerataan, ketebalan, homogenitas, dan penetapan kadar bahan aktif.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi polimer karboksimetil kitosan, hidroksi propil metil selulosa E15, dan etil selulosa N22 dengan perbandingan (2 : 3 : 7) dan (3 : 2 : 7) terhadap karakteristik fisikokimia (organoleptis, keseragaman bobot, *moisture content*, kerataan, ketebalan, homogenitas, dan penetapan kadar bahan aktif) *patch* kalium diklofenak?
2. Apakah kombinasi polimer karboksimetil kitosan, hidroksi propil metil selulosa E15, dan etil selulosa N22 dengan perbandingan (2 : 3 : 7) dan (3 : 2 : 7) pada *patch* kalium diklofenak memiliki pelepasan yang terkontrol?
3. Apakah kombinasi polimer karboksimetil kitosan, hidroksi propil metil selulosa E15, dan etil selulosa N22 dengan perbandingan (3 : 2 : 7) memberikan laju pelepasan kalium diklofenak lebih tinggi dibandingkan dengan kombinasi polimer (2 : 3 : 7)?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengevaluasi pengaruh kombinasi polimer karboksimetil kitosan, hidroksi propil metil selulosa E15, dan etil selulosa N22 dengan perbandingan (2 : 3 : 7) dan (3 : 2 : 7) terhadap karakteristik fisikokimia (organoleptis, keseragaman bobot, *moisture content*, kerataan, ketebalan, homogenitas, dan penetapan kadar bahan aktif) *patch* kalium diklofenak.
2. Mengevaluasi pelepasan kalium diklofenak yang terkontrol pada *patch* kalium diklofenak menggunakan kombinasi polimer karboksimetil kitosan, hidroksi propil metil selulosa E15, dan etil selulosa N22 dengan perbandingan (2 : 3 : 7) dan (3 : 2 : 7).
3. Menentukan perbandingan kombinasi polimer karboksimetil kitosan, hidroksi propil metil selulosa E15, dan etil selulosa N22 dengan perbandingan (2 : 3 : 7) dan (3 : 2 : 7) yang memberikan laju pelepasan kalium diklofenak lebih tinggi.

1.4 Manfaat Penelitian

Pada akhir penelitian ini diharapkan dapat diperoleh data ilmiah mengenai pengaruh kombinasi polimer karboksimetil kitosan, hidroksi propil metil selulosa E15, dan etil selulosa N22 sebagai matriks dari *patch*, khususnya pada bahan aktif kalium diklofenak yang mampu memberikan karakteristik fisikokimia dan pelepasan yang lebih

baik. Data ilmiah yang diperoleh juga diharapkan dapat menjadi dasar pengembangan formula *patch* kalium diklofenak.