

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Diklofenak termasuk kedalam golongan *Non-steroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID) yang memiliki efek anti inflamasi, analgesik, dan antipiretik lebih efektif daripada NSAID lainnya (Isnena, 2020). Diklofenak diklasifikasikan kedalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas 2 yang artinya memiliki kelarutan rendah namun permeabilitas tinggi. Umumnya kalium diklofenak tersedia dalam bentuk garam dengan natrium atau kalium. Kalium diklofenak diklaim dapat larut lebih cepat sehingga penyerapannya juga meningkat dibandingkan dengan garam natrium dan direkomendasikan pada terapi nyeri ringan hingga sedang yang membutuhkan onset kerja cepat (Psimadas *et al.*, 2012). Kalium diklofenak merupakan turunan asam fenilasetat yang berperan sebagai inhibitor COX (*cyclooxygenase*) non selektif, artinya mampu menghambat COX-1 maupun COX-2 (Katzung *et al.*, 2013). Dalam tubuh, COX-1 adalah enzim pada sebagian besar jaringan termasuk lambung dan berperan melindungi mukosa lambung, sedangkan COX-2 adalah enzim yang berpartisipasi dalam proses peradangan seperti arthritis (Ogasawara *et al.*, 2011). Efek penghambatan COX-1 berpengaruh pada saluran pencernaan seperti dispepsia, mual, dan gastritis (Purnamasari *et al.*, 2019).

Kalium diklofenak mengalami metabolisme lintas pertama saat diberikan peroral dan hanya 50% dari dosis oral yang tersedia pada sistemik. Setelah pemberian oral, kalium diklofenak bergerak memasuki cairan sinovial dengan waktu paruh eliminasi dari cairan sinovial antara 3-6 jam. Waktu paruh obat pada plasma yaitu 1-3 jam (Rajabalaya *et al.*, 2008). Hal tersebut menjelaskan bahwa kalium diklofenak memiliki efek terapi di sendi yang lebih panjang daripada waktu paruhnya. Kalium diklofenak adalah asam lemah, dimana ketika pH lambung dalam kondisi netral maka obat akan berdifusi menuju epitel membran sel mukosa dan mengalami reionisasi dan bersifat lipofobik. Keadaan tersebut dapat menyebabkan sel terluka karena obat terjebak dan terakumulasi dalam sel (Purnamasari *et al.*, 2019). Efek samping lainnya yaitu meningkatkan risiko pendarahan pada *gastrointestinal* dan efek samping pada kardiovaskular (Psimadas *et al.*, 2012). Penelitian klinik terbaru mengemukakan bahwa cedera mukosa usus kecil dapat terjadi dengan pemberian NSAID (Ogasawara *et al.*, 2011).

Sediaan kalium diklofenak yang beredar dipasaran kebanyakan dalam bentuk peroral, hal ini menyebabkan kemungkinan terjadinya efek samping yang ditimbulkan pada saluran pencernaan. Munculnya efek samping dikhawatirkan dapat mempengaruhi bahkan menurunkan tingkat kepatuhan pasien dalam mengkonsumsi obat. Maka untuk menghindari hal tersebut perlu dikembangkan rute penghantaran lain yang mampu meminimalisir terjadinya efek samping yang tidak diinginkan dengan tetap mempertahankan efek terapetiknya. Salah satunya yaitu rute transdermal. Sistem Pengiriman Obat Transdermal atau dikenal dengan sebutan *Transdermal Drug Delivery System* (TDDS) adalah jenis sistem penghantaran obat yang terjadi melalui kulit. Salah satu bentuk sediaan TDDS yaitu *patch* (Deshwal and Verma, 2012).

Patch adalah sediaan transdermal yang mampu menghantarkan dosis obat secara terkontrol melalui kulit selama periode waktu tertentu. Sistem *patch* transdermal memiliki beberapa kelebihan yaitu mampu melepaskan obat secara terkontrol dan berkepanjangan dengan fluktuasi kadar obat yang lebih sedikit daripada pemberian oral, menghindari metabolisme lintas pertama di hepar, meminimalkan munculnya efek samping GI, dan nyaman digunakan sehingga memiliki potensi untuk meningkatkan kepatuhan pasien (Nalamachu and Gudin, 2020). *Patch* lebih dipilih dibandingkan rute intravena karena tidak menimbulkan rasa sakit, tidak menyebabkan kerusakan jaringan, dan menghilangkan ketakutan pasien (Fridayanti, 2011).

Patch cocok digunakan untuk obat yang mengalami metabolisme lintas pertama di hepar secara ekstensif, memiliki jendela terapetik yang sempit, atau memiliki waktu paruh pendek yang berdampak pada seringnya pemberian dosis sehingga dapat memicu ketidakpatuhan pasien. Hambatan utama dari sistem penghantaran *patch* transdermal yaitu kulit sebagai penghalang atau *barrier* yang sangat efektif. Faktor yang mempengaruhi permeabilitas obat dalam menembus kulit yaitu faktor fisiologi kulit, faktor formulasi, dan faktor fisikokimia obat. Faktor fisiologi kulit meliputi lapisan *stratum corneum* pada kulit, kondisi kesehatan kulit, umur pasien, metabolisme kulit, iritasi dan sensitisasi kulit, serta ras (Patel *et al.*, 2012). Proses obat melintasi kulit dimulai dengan pelepasan obat dari lapisan perekat *patch*, diikuti dengan proses difusi kedalam kulit menembus *stratum corneum* secara pasif atau dengan bantuan peningkat penetrasi yaitu *enhancer* (Nalamachu and Gudin, 2020). Faktor formulasi meliputi sifat fisika kimia dari pelarut, kemampuan penetrasi dari *enhancer*, metode pembuatan sediaan, dan tipe *patch* yang dipilih. Pemilihan pelarut juga harus mempertimbangkan segi keamanannya, sebagai contoh metanol yang mampu meningkatkan penetrasi obat tetapi

justro menyebabkan sel kulit menjadi rusak. Sedangkan faktor fisikokimia obat meliputi koefisien partisi (Log P), nilai pH, kecepatan pelepasan (fluks), dan konsentrasi dari bahan obat (Deshwal and Verma, 2012). Kulit bersifat hidrofob. Harga koefisien partisi log P (o/w) 2-3 adalah kondisi optimal suatu obat dapat berpenetrasi kedalam kulit. Obat yang sangat hidrofob akan membentuk afinitas kuat dan tertahan pada *stratum corneum*, tidak bisa terlepas pada bagian kulit yang lebih dalam lagi. Sebaliknya apabila obat bersifat hidrofil dengan log P yang rendah akan tertolak masuk kedalam kulit (Benson *et al.*, 2012).

Karakteristik obat yang dapat diformulasi dalam bentuk *patch* yaitu obat dengan dosis rendah (<20 mg/hari), memiliki waktu paruh kurang dari 10 jam, obat yang dapat berdifusi melalui kulit umumnya bersifat lipofilik dan berat molekulnya rendah yaitu <500 Dalton, harga log P diantara 1-4, obat tidak mengiritasi dan tidak menimbulkan sensitisasi pada kulit, obat dengan bioavailabilitas rendah, serta obat dengan indeks terapi rendah (Deshwal and Verma, 2012 ; Nalamachu and Gudini, 2020). Kalium diklofenak memiliki berat molekul rendah (334,2 Dalton), titik leleh rendah (300°C), dan waktu paruh yang pendek (1-3 jam) (Katzung *et al.*, 2013). Sehingga mengacu pada sifat tersebut, kalium diklofenak dapat dipertimbangkan sebagai kandidat yang cocok untuk diformulasi dengan sistem penghantaran obat transdermal *patch* dengan tujuan untuk meningkatkan efikasi terapeutik, kepatuhan pasien, dan menghindari metabolisme lintas pertama serta efek samping pada saluran pencernaan (Shivalingam *et al.*, 2014).

Tipe sistem transdermal *patch* dapat dibagi menjadi dua yaitu tipe membran dan tipe matriks. *Patch* tipe membran (*reservoir*) laju pelepasan bahan aktif yang terjadi secara difusi dikontrol oleh membran. Sedangkan pada *patch* tipe matriks, bahan aktif akan didispersikan dalam polimer dan berdifusi, laju pelepasannya dikontrol melalui matriks polimer (Patel *et al.*, 2012). *Patch* tipe matriks akan membentuk lapisan tipis sehingga nyaman digunakan, selain itu proses pembuatan sistem matriks cenderung lebih cepat, mudah, dan murah. Kelebihan lain dari *patch* tipe matriks yaitu tidak adanya dumping dosis dan paparan langsung matriks polimer ke kulit (Saroha *et al.*, 2011).

Komponen dasar sediaan *patch* tipe matriks yaitu bahan aktif obat, matriks polimer (*drug reservoir*), *enhancer*, perekat (*adhesive*), *backing layer*, *release liner*, dan bahan tambahan lain seperti *plasticizer* dan pelarut (Saroha *et al.*, 2011). Matriks polimer merupakan komponen penting dalam sediaan *patch*. Polimer yang akan menentukan dan mengontrol kecepatan pelepasan obat dari sediaan. Bahan aktif harus mampu terlepas dari polimer dan selanjutnya berpenetrasi kedalam kulit agar dapat memberikan efek

terapeutik. Penggunaan polimer kombinasi sering dilakukan agar diperoleh pelepasan yang lebih efektif yaitu terkontrol dan menghasilkan efek farmakologi lebih panjang. Polimer yang digunakan sebagai pembawa dalam sediaan *patch* umumnya adalah kombinasi dari dua polimer yaitu polimer hidrofobik dan polimer hidrofilik. Polimer hidrofobik merupakan polimer yang tidak larut air seperti *ethyl cellulose* (EC), polivinilklorida, polietilen dan kopolimer metakrilat. Polimer hidrofobik akan membentuk lapisan *barrier* sehingga menyebabkan bahan aktif menjadi terjebak didalamnya dan sulit terlepas, semakin tinggi konsentrasinya maka laju pelepasan obat menjadi lebih lama. Sedangkan polimer hidrofilik bersifat larut air seperti *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC), *hydroxypropyl cellulose* (HPC), polivinilpirolidon (PVP), polivinilalkohol (PVA), karboksimetil kitosan (KMK), Na-alginat, dan metilselulosa. Polimer hidrofilik akan memberikan pelepasan obat yang lebih cepat, meningkatkan permeabilitas matriks, sehingga difusi obat melalui matriks lebih cepat (Fridayanti, 2011).

Enhancer menjadi salah satu komponen yang berperan dalam pelepasan bahan aktif pada sediaan *patch*. *Enhancer* dapat mempengaruhi sediaan dan mempengaruhi membran kulit. Fungsi *enhancer* dalam mempengaruhi sediaan yaitu sebagai kosolven atau meningkatkan koefisien partisi obat. Sedangkan mekanisme *enhancer* dalam mempengaruhi membran kulit dengan cara menghidrasi *stratum corneum* dan mempengaruhi *lipid bilayer* pada lapisan kulit. Syarat *enhancer* yang ideal yaitu tidak toksik, tidak mengiritasi kulit, aktivitasnya bersifat *reversible*, biodegradabel, biokompatibel, inert, tidak menyebabkan alergi, memiliki efek yang cepat dan dapat diprediksi, serta kompatibel dengan bahan lain dalam formula (Prashant *et al*, 2018). Mentol sebagai *enhancer* sering digunakan karena memiliki kemampuan meningkatkan penetrasi yang tinggi dan aman digunakan. Mekanisme mentol sebagai *enhancer* yaitu dengan memodifikasi lapisan *stratum corneum* kulit (Chen *et al.*, 2019). Bahan lain yang juga diperlukan yaitu *plasticizer* untuk mengurangi kerapuan, meningkatkan fleksibilitas, dan meningkatkan ketahanan serta kekuatan tarik film polimer (Rajabalaya *et al.*, 2008). *Plasticizer* yang dipilih yaitu Polietilen glikol (PEG) 400. Polietilen glikol merupakan turunan glikol dan bersifat hidrofilik. PEG 400 mampu meningkatkan sifat hidrofil film sehingga akan meningkatkan fluks dan jumlah obat yang terlepas (Setyawan *et al.*, 2016).

Berbagai penelitian telah dilakukan untuk melihat efektivitas dari kombinasi polimer hidrofilik dan hidrofobik pada sediaan *patch* dengan bahan aktif NSAID seperti diklofenak. Salah satu yang sering dilakukan yaitu mengkombinasi polivinilpirolidon (PVP) dan *ethyl cellulose* (EC). Kombinasi PVP K-30 dan EC dengan perbandingan 1:3

menjadi komposisi *patch* matriks yang paling baik untuk pelepasan kalium diklofenak yang seragam dan berkelanjutan dalam jangka waktu yang lama, memiliki ketebalan yang rendah, kekuatan tarik yang cukup untuk fabrikasi, dan penanganan yang mudah (Rajabalaya *et al.*, 2008). Penelitian lainnya mengemukakan bahwa kombinasi polimer PVP K-30 dan EC N-22 dengan perbandingan 3:7 memiliki konsistensi bentuk fisik, nilai fluks pelepasan, dan penetrasi yang tinggi dalam formula sediaan *patch* natrium diklofenak tipe matriks (Fridayanti, 2011).

Evaluasi sediaan *patch* pada umumnya meliputi uji fisiko-kimia (seperti organoleptis, ketebalan, keseragaman bobot, keseragaman kandungan, kerataan, kadungan lengas (*moisture content*), homogenitas, penetapan kadar bahan aktif) dan uji efektivitas yang meliputi uji *in vitro* dan uji *in vivo* (Patel *et al.*, 2012). *Moisture content* sediaan *patch* harus bernilai rendah (2 - 10%). *Moisture content* yang rendah diperlukan untuk menjaga stabilitas, mengurangi kerapuhan, mencegah *bulkiness* dan membantu mengurangi kontaminasi mikroba (Shabbir *et al.*, 2017).

Pada penelitian ini dibuat *patch* tipe matriks dengan kombinasi polimer hidrofilik yaitu KMK, PVP K-30, dan polimer hidrofobik yaitu EC N-22. Hal yang membedakan dengan penelitian sebelumnya yaitu adanya penambahan polimer KMK. Golongan selulosa memiliki kelemahan pada jarak antar molekulnya karena adanya ikatan hidrogen yang lemah dan kurangnya elastisitas, untuk mengatasi kelemahan tersebut maka dapat dilakukan penambahan turunan kitosan, seperti KMK (Maulana *et al.*, 2021). Diketahui KMK mengandung gugus karboksimetil yang merupakan gugus hidrofilik, adanya gugus karboksimetil menyebabkan kelarutan KMK dalam air meningkat karena lebih banyak molekul air terhidrat yang mengelilingi rantai karboksimetil dan terikat melalui ikatan hidrogen (Kurniasih *et al.*, 2012). Selain itu KMK juga memiliki aktivitas antibakteri dan bersifat *biodegradable*, *biocompatible* serta tidak beracun (Basmal *et al.*, 2017 ; Mourya *et al.*, 2010). Kombinasi polimer tersebut dibuat dalam berbagai perbandingan bertujuan untuk meningkatkan laju pelepasan obat dari sediaan transdermal *patch* dengan bahan aktif kalium diklofenak 2,73% (b/b). Perbandingan polimer KMK: PVP K-30: EC N-22 yang dipilih adalah formula 1 (2:3:7) dan formula 2 (3:2:7). Bahan lain yang ditambahkan pada formula meliputi mentol sebagai *enhancer*, PEG 400 sebagai *plasticizer*, serta metil metakrilat sebagai *adhesive layer*. Evaluasi yang dilakukan yaitu uji karakteristik fisiko-kimia meliputi organoleptis, keseragaman bobot, kandungan lengas (*moisture content*), kerataan, ketebalan, penetapan kadar bahan aktif dan homogenitas. Selain itu juga dilakukan uji pelepasan secara *in vitro*.

1.2 Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang diatas, maka didapat rumusan permasalahan:

1. Bagaimanakah pengaruh kombinasi polimer karboksimetil kitosan (KMK), polivinil pirolidon (PVP) K-30, etil selulosa (EC) N-22 dengan perbandingan 2:3:7 dan 3:2:7, terhadap karakteristik fisiko-kimia (organoleptis, keseragaman bobot, kandungan lengas, kerataan, ketebalan, kadar bahan aktif, dan homogenitas) dari sediaan *patch* kalium diklofenak tipe matriks?
2. Apakah kombinasi polimer karboksimetil kitosan (KMK), polivinil pirolidon (PVP) K-30, etil selulosa (EC) N-22 dengan perbandingan 2:3:7 dan 3:2:7, menyebabkan pelepasan kalium diklofenak dari sediaan *patch* tipe matriks terjadi secara terkontrol?
3. Apakah kombinasi polimer karboksimetil kitosan (KMK), polivinil pirolidon (PVP) K-30, etil selulosa (EC) N-22 dengan perbandingan 3:2:7 mampu memberikan laju pelepasan kalium diklofenak dari sediaan *patch* tipe matriks lebih tinggi dibandingkan dengan perbandingan polimer 2:3:7?

1.3 Tujuan Penelitian

Berdasarkan rumusan masalah diatas, maka penelitian ini bertujuan untuk:

1. Mengevaluasi pengaruh kombinasi polimer karboksimetil kitosan (KMK), polivinil pirolidon (PVP) K-30, etil selulosa (EC) N-22 dengan perbandingan 2:3:7 dan 3:2:7, terhadap karakteristik fisiko-kimia (organoleptis, keseragaman bobot, kandungan lengas, kerataan, ketebalan, kadar bahan aktif dan homogenitas) dari sediaan *patch* kalium diklofenak tipe matriks.
2. Mengevaluasi pelepasan kalium diklofenak dari sediaan *patch* tipe matriks yang menggunakan kombinasi polimer karboksimetil kitosan (KMK), polivinil pirolidon (PVP) K-30, etil selulosa (EC) N-22 dengan perbandingan 2:3:7 dan 3:2:7.
3. Menentukan laju pelepasan kalium diklofenak dari sediaan *patch* tipe matriks yang menggunakan kombinasi polimer karboksimetil kitosan (KMK), polivinil pirolidon (PVP) K-30, etil selulosa (EC) N-22 dengan perbandingan 2:3:7 dan 3:2:7.

1.4 Manfaat Penelitian

Pada akhir penelitian diharapkan dapat memperoleh data ilmiah mengenai pengaruh kombinasi polimer kombinasi KMK, PVP K-30, dan EC N-22 yang mampu memberikan karakteristik fisiko-kimia dan laju pelepasan obat yang lebih baik. Sehingga data ilmiah tersebut dapat digunakan sebagai dasar pengembangan formula *patch* selanjutnya, khususnya dengan bahan aktif yang sama yaitu kalium diklofenak.