

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Ketoprofen merupakan obat antiperadangan kelompok nonsteroidal atau *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID) yang tidak selektif. Ketoprofen bekerja dengan cara menghambat dua isoform siklooksigenase (COX) yaitu COX-1 dan COX-2. Penghambatan terhadap COX-1 dapat mengeliminasi efek gastroprotektif normal, sehingga terjadi efek samping seperti dispepsia, nyeri perut, dan mual. Efek samping serius penggunaan ketoprofen berupa pendarahan saluran pencernaan atas, ulserasi, hingga kematian. Efek samping ketoprofen terjadi jika pemakaian menimbulkan efek sistemik (Stanos, 2013).

Ketoprofen termasuk golongan obat kelas II berdasarkan *biopharmaceutical classification systems* (BCS) yaitu obat yang memiliki permeabilitas baik dan laju disolusi rendah atau kelarutan yang rendah (Rencber *et al.*, 2009). Sifat ketoprofen yang hidrofobik dan upaya menghindari efek samping yang ditimbulkan, maka ketoprofen perlu diformulasi dalam bentuk sediaan topikal. Penggunaan antiinflamasi topikal lebih aman dibandingkan pemberian secara oral, suppositoria, dan intravena karena dapat menghindari berbagai masalah seperti gangguan gastrointestinal, metabolisme lintas pertama, dan kadar obat yang bervariasi di dalam darah.

Emulgel merupakan salah satu bentuk sediaan topikal. Emulgel adalah emulsi baik itu tipe minyak dalam air maupun air dalam minyak, yang dicampurkan ke dalam basis gel. Sediaan emulgel terdiri dari dua sistem yaitu

sistem gel dan sistem emulsi. Stabilitas emulsi meningkat jika dikombinasikan dengan gel (Meenakshi, 2013). Kelebihan sediaan emulgel dibandingkan dengan sediaan lain yaitu dapat membawa obat yang bersifat hidrofobik, dapat digunakan untuk memperpanjang efek obat yang memiliki $T_{1/2}$ pendek, stabilitas yang lebih baik jika dibandingkan dengan serbuk, salep, dan krim, serta tahapan pembuatan yang pendek dan sederhana (Hyma *et al.*, 2014).

Ambala dan Vemula (2015) telah melakukan formulasi emulgel ketoprofen. Hasil penelitian Ambala dan Vemula menunjukkan bahwa formula yang paling baik berdasarkan uji organoleptis, viskositas, pH, stabilitas, dan profil disolusi ketoprofen adalah formula emulgel yang menggunakan karbopol 0,75%. Penelitian Patil *et al.* (2014) yang dilakukan untuk mengembangkan dan mengevaluasi emulgel etodolak menggunakan desain faktorial menyimpulkan bahwa kadar tween 80 dan span 80 sebagai *emulsifying agent*, serta paraffin cair sebagai fase minyak akan mempengaruhi viskositas dan daya sebar. Penelitian optimasi tween 80, span 80, dan karbopol menggunakan desain faktorial yang dilakukan oleh Laverius (2011) menunjukkan bahwa 5,63 gram tween 80; 3,75 gram span 80; dan 133,41 gram karbopol berpengaruh pada respon viskositas dalam emulgel *photoprotector* ekstrak teh hijau.

Salah satu faktor penentu yang sangat penting pada sistem emulsi dalam emulgel yaitu *emulsifying agent*. Tween 80 dan span 80 merupakan *emulsifying agent* nonionik yang sering digunakan secara bersamaan. *Emulsifying agent* nonionik ini lebih aman jika dibandingkan dengan *emulsifying agent* yang lain. *Emulsifying agent* nonionik memiliki tingkat toksisitas dan iritasi yang rendah,

kurang sensitif terhadap perubahan pH, atau penambahan elektrolit. Tween 80 adalah *emulsifying agent* larut air dan span 80 adalah *emulsifying agent* nonionik dengan gugus lipofil yang lebih dominan. Tween 80 dan span 80 mempunyai panjang rantai hidrokarbon yang sama sehingga dapat menstabilkan emulsi lebih baik (Billany, 2002). Pencampuran tween 80 dan span 80 mampu membentuk dan mempertahankan emulsi karena terbentuknya *stable interfacial complex condensed film* dan lebih efektif dibandingkan penggunaan *emulsifying agent* tunggal (Kim, 2004).

Penggunaan dua macam *emulsifying agent* memerlukan suatu metode untuk mendapatkan formula optimal dengan sifat fisik dan kimia yang berkualitas. Salah satu metode untuk menentukan formula optimal adalah *simplex lattice design* (Bolton, 1997). Keuntungan metode ini adalah praktis dan cepat karena penentuan formula tidak berdasarkan coba-coba (*trial and error*). Berdasarkan paparan di atas, maka dipandang perlu dilakukan penelitian untuk mendapatkan formula optimal dengan kombinasi perbandingan jumlah tween 80 dan span 80 pada emulgel ketoprofen secara *simplex lattice design*.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah di atas maka perumusan masalah penelitian ini adalah:

1. Bagaimanakah pengaruh masing-masing komponen tween 80 dan span 80 beserta interaksinya terhadap sifat fisik dan kimia emulgel ketoprofen?

2. Berapa perbandingan jumlah tween 80 dan span 80 untuk menghasilkan emulgel ketoprofen dengan sifat fisik dan kimia berkualitas menggunakan metode *simplex lattice design*?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh masing-masing komponen tween 80 dan span 80 beserta interaksinya terhadap sifat fisik dan kimia emulgel ketoprofen.
2. Mengetahui perbandingan jumlah tween 80 dan span 80 untuk menghasilkan emulgel ketoprofen dengan sifat fisik dan kimia berkualitas menggunakan metode *simplex lattice design*.

D. Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan gambaran bahwa sediaan emulgel dengan sifat fisika dan kimia yang berkualitas dapat dilakukan dengan mengkombinasikan *emulsifying agent* yang berbeda. Emulgel dengan sifat fisika dan kimia yang berkualitas akan meningkatkan kenyamanan dalam penggunaan dan ketercapaian efek terapi. Penelitian ini juga diharapkan dapat memberi informasi, menambah khasanah ilmu pengetahuan di bidang teknologi farmasi, dan bermanfaat dalam pengembangan formulasi emulgel.

E. Tinjauan Pustaka

1. Ketoprofen

Ketoprofen (asam 2-(3-benzoilfenil) propanoat) adalah obat antiinflamasi yang termasuk golongan NSAID. Ketoprofen merupakan turunan asam propionat (Rencber *et al.*, 2009). Ketoprofen digunakan untuk mengurangi nyeri sedang, inflamasi, dan kekakuan yang disebabkan oleh arthritis (Shohin *et al.*, 2012). Obat ini bekerja dengan menghambat COX dan lipoksigenase, yang merupakan zat penyebab inflamasi (Katzung, 1995). Terapi secara oral menggunakan ketoprofen sangat efektif dilakukan, tetapi ketoprofen dapat menyebabkan efek samping pada saluran pencernaan berupa peradangan, pendarahan, ulserasi, dan perforasi (Shohin *et al.*, 2012). Ketoprofen dieliminasi melalui ginjal dengan waktu eliminasi yang tergolong cepat yaitu 2 – 4 jam dan t_{max} 1 – 2 jam (Rencber *et al.*, 2009).

Ketoprofen bersifat hidrofobik, bobot molekul 254,3 g/mol, dan titik leleh 93 – 96⁰C. Berdasarkan BCS ketoprofen termasuk obat kelas II yaitu obat yang memiliki permeabilitas baik dan laju disolusi rendah atau kelarutan yang rendah. Kelarutan ketoprofen yang rendah dapat membatasi proses absorpsi, sehingga dapat berpengaruh terhadap bioavailabilitas dalam darah (Rencber *et al.*, 2009).

2. Emulgel

Emulgel adalah emulsi baik itu tipe minyak dalam air maupun air dalam minyak, yang dicampurkan ke dalam basis gel. Emulgel merupakan salah satu sistem penghantaran obat topikal yang memiliki sistem kontrol ganda yaitu

emulsi dan gel. Stabilitas emulsi meningkat jika dikombinasikan dengan gel (Meenakshi, 2013).

Syarat sediaan emulgel untuk penggunaan dermatologi sama seperti syarat untuk sediaan gel yaitu tiksotropik, mempunyai daya sebar yang luas, dan dapat bercampur dengan beberapa zat tambahan. Emulgel saat ini telah banyak digunakan sebagai pembawa dalam sediaan topikal. Voltarel[®] topikal merupakan contoh produk di pasaran yang menggunakan emulgel sebagai basisnya (Mohamed, 2004).

Kelebihan sediaan emulgel dibandingkan dengan sediaan lain yaitu dapat membawa obat yang bersifat hidrofobik, dapat digunakan untuk memperpanjang efek obat yang memiliki $T_{1/2}$ pendek, stabilitas yang lebih baik jika dibandingkan dengan serbuk, salep, dan krim, serta tahapan pembuatan yang pendek dan sederhana (Hyma *et al.*, 2014). Komponen penting dalam pembuatan emulgel adalah air, minyak, *emulsifying agent*, *gelling agent*, dan peningkat penetrasi (Baibhav *et al.*, 2011).

a. Emulsi

Emulsi merupakan sistem dispersi yang salah satu cairannya terdispersi dalam cairan yang lain dan terjadi pencampuran kedua cairan dengan penambahan *emulsifying agent*. Fase emulsi terdiri dari fase hidrofil, umumnya air, dan fase lipofil yaitu minyak mineral, minyak tumbuhan, atau pelarut lipofil seperti kloroform, benzena, dan sebagainya (Allen *et al.*, 2011).

Terdapat dua tipe emulsi yaitu emulsi air dalam minyak (A/M) dan minyak dalam air (M/A). Emulsi A/M terbentuk bila medium pendispersi atau fase kontinu atau fase luar adalah minyak dan fase terdispersi atau fase dalam adalah air. Baik emulsi M/A atau A/M telah banyak digunakan sebagai bahan pembawa untuk menghantarkan obat melalui rute pemberian topikal. Emulsi M/A merupakan tipe emulsi yang paling banyak digunakan karena lebih mudah dihilangkan dari kulit serta tidak mengotori pakaian (Friberg *et al.*, 1996).

Emulsifying agent merupakan suatu molekul yang mempunyai rantai hidrokarbon nonpolar dan polar pada tiap ujung rantai molekulnya. *Emulsifying agent* dapat menarik fase minyak dan fase air bersamaan. Adanya *emulsifying agent* akan menurunkan tegangan permukaan fase minyak dan fase air (Friberg *et al.*, 1996). *Emulsifying agent* dikelompokkan berdasarkan tingkat ionisasinya di dalam air menjadi *emulsifying agent* amfoter, ionik, dan nonionik. *Emulsifying agent* amfoter merupakan senyawa kimia yang mempunyai gugus kationik dan anionik di dalam molekulnya. Lesitin merupakan *emulsifying agent* amfoter. *Emulsifying agent* ionik terdiri dari *emulsifying agent* anionik (contohnya natrium palmitat, aluminium stearat, gom arab, dan saponin) dan *emulsifying agent* kationik (contohnya setrimid dan alkonium bromida). *Emulsifying agent* nonionik merupakan emulgator yang tidak membentuk ion dalam medium air seperti polysorbate, ester sorbitan, malam lebah, dan lain-lain (Voigt, 1984).

Tween merupakan nama dagang polyoxyethylene sorbitan mono-oleate. Tween adalah ester asam lemak polioksietilen sorbitan dan merupakan *emulsifying agent* yang bersifat larut air. Macam-macam tween yaitu tween 20, tween 40, tween 60, tween 65, dan tween 80 (Voigt, 1984). Span merupakan nama dagang sorbitan mono-oleat. Span adalah *emulsifying agent* yang bersifat larut lemak yang dibuat dari campuran ester sorbitol dan asam lemak anhidrida. Span 20, span 40, span 60, span 65, dan span 80 adalah macam-macam span (Zhang, 2009). Span dan tween dapat dibedakan berdasarkan jumlah asam lemak pembentuknya yaitu asam laurat, palmitat, stearate, dan oleat (Allen *et al.*, 2011). Pencampuran *emulsifying agent* yang bersifat larut air dengan *emulsifying agent* yang bersifat larut lemak mampu membentuk dan mempertahankan emulsi karena adanya *stable interfacial complex condensed film* dan lebih efektif dibandingkan penggunaan *emulsifying agent* tunggal (Kim, 2004).

Hydrophilic lypophilic balance (HLB) merupakan nilai pencampuran tween dan span dengan perbandingan tertentu yang digunakan untuk memperkirakan tipe emulsi. HLB merupakan kesetimbangan antara sifat lipofil dan hidrofil dari suatu *emulsifying agent*. Nilai HLB hanya digunakan untuk *emulsifying agent* nonionik. Semakin lipofil suatu *emulsifying agent*, semakin rendah nilai HLB-nya. Klasifikasi *emulsifying agent* berdasarkan nilai HLB terdapat pada tabel I.

Tabel I. Klasifikasi *Emulsifying Agent* Berdasarkan Nilai HLB (Kim, 2004)

Nilai HLB	Penggunaan	Dispersibilitas dalam air
1-3	<i>Antifoaming agent</i>	Tidak terdispersi
3-6	<i>A/M emulsifying agent</i>	Jelek
7-9	<i>Wetting agent</i>	Seperti susu yang bersifat tidak stabil
8-16	<i>M/A emulsifying agent</i>	Seperti susu yang bersifat stabil
13-15	<i>Detergents</i>	Dispersi translucent
15-18	<i>Solubilizing agent</i>	Larutan jernih

b. Gel

Gel adalah sediaan semi padat yang jernih dan tembus cahaya yang mengandung zat-zat aktif dalam keadaan terlarut dengan basis yang larut di dalam air. Sistem dispersi pada gel merupakan sistem koloid yang dapat dibedakan menjadi gel fase tunggal dan gel dua fase. Gel fase tunggal terbentuk dari makro molekul yang terdispersi merata dalam cairan sedemikian rupa hingga tidak terlihat adanya batas antara molekul yang terdispersi. Massa gel terdiri dari kelompok partikel kecil yang terpisah yang sering disebut juga magma untuk gel dua fase. Baik gel maupun magma dapat berupa tiksotropik yaitu membentuk semi padat jika dibiarkan dan menjadi cair pada pengocokan (Allen *et al.*, 2011). Beberapa keuntungan sediaan gel antara lain memiliki daya sebar yang baik pada kulit, menimbulkan efek dingin, tidak menghambat fungsi fisiologis kulit karena tidak melapisi permukaan kulit secara kedap dan tidak menyumbat pori-pori kulit, mudah dicuci dengan air sehingga memungkinkan pemakaiannya pada bagian tubuh yang berambut, serta memiliki pelepasan obat yang baik (Voigt, 1984).

Salah satu komponen penting gel adalah *gelling agent* yang merupakan komponen penting dalam pembentukan gel. *Gelling agent* harus inert, aman, dan tidak reaktif terhadap komponen yang lainnya. *Gelling agent* yang sering digunakan diantaranya adalah karbopol, HPMC, CMC-Na, dan xanthan gum. CMC-Na merupakan garam natrium dari asam selulosa glikol yang larut baik di dalam air dingin maupun air panas (Allen *et al.*, 2011).

3. Optimasi

Optimasi adalah metode atau proses eksperimental untuk mempermudah dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis (Armstrong dan James, 1996). Desain dan proses pembuatan produk farmasi sering melibatkan dua faktor atau lebih yang saling berlawanan, sehingga diperlukan suatu metode optimasi untuk menghasilkan produk farmasi yang memuaskan. Sejumlah metode dapat digunakan untuk menentukan formula optimal dengan respon yang berkualitas. Metode yang sering digunakan ada dua metode, yaitu *simplex lattice design* dan *factorial design* (Bolton dan Bon, 2004).

a. *Simplex Lattice Design*

Simplex lattice design merupakan desain percobaan untuk komponen-komponen yang dapat dicampur secara fisik. Formulasi sediaan cair terdiri dari 90% zat aktif dan pelarutnya, sisanya yang 10% berisi bahan tambahan seperti pengawet, pewarna, dan *emulsifying agent*. Syarat untuk metode *simplex lattice design* yaitu proporsinya harus non negatif (nol atau positif) dan jumlah proporsinya sama dengan satu. Misalnya untuk percobaan yang

menggunakan dua faktor, minimal dilakukan tiga formulasi awal dengan proporsi satu bagian A, satu bagian B, serta campuran setengah bagian A dan setengah bagian B. Rumus yang digunakan untuk dua komponen seperti pada persamaan (1):

$$Y = a (A) + b (B) + ab (A)(B) \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan:

Y : respon atau hasil percobaan

(A) (B) : kadar proporsi komponen (nol hingga satu bagian)

a, b, ab : koefisien dari hasil percobaan (Bolton, 1997)

Masing-masing parameter optimasi diberi bobot dan jumlah masing-masing bobot sama dengan satu. Penentuan formula optimal diperoleh dari respon total yang paling besar dan memenuhi semua persyaratan dari masing-masing parameter. Respon total dapat dihitung dengan persamaan (2):

$$R' \text{ total} = R'1 + R'2 + R'3 + \dots + R'n \dots\dots\dots(2)$$

R'1, R'2, R'3...R'n adalah respon transformasi dari masing-masing parameter optimasi. Koefisien yang diperoleh dari hasil percobaan menunjukkan bahwa semakin kecil koefisien maka semakin kecil interaksi (Armstrong dan James, 1996).

4. Sifat Fisik dan Kimia Emulgel

a. Organoleptis

Uji organoleptis pada sediaan emulgel dilakukan dengan mengamati tekstur, warna, dan homogenitas secara visual. Hasil uji organoleptis merupakan *screening* awal kestabilan sediaan (Hardenia *et al.*, 2014).

b. Penentuan Tipe Emulsi dalam Emulgel

Tipe emulsi dalam emulgel dapat dilakukan dengan lima metode yaitu metode pewarnaan, pengenceran, pencucian, pembentukan noda, dan pengukuran daya hantar. Penentuan tipe emulsi disarankan agar dilakukan tidak hanya dengan satu metode untuk menghindari terjadinya kesalahan. Metode pewarnaan dilakukan dengan cara meneteskan metilen biru ke dalam emulgel. Emulsi M/A akan menghasilkan warna biru yang seragam. Prinsip penentuan tipe emulsi dengan metode pewarnaan adalah pembentukan warna karena kelarutan zat warna pada fase luar (Voigt, 1984).

Metode pengenceran dilakukan dengan cara menambahkan air ke dalam emulgel dan dilakukan pengocokan atau pengadukan. Emulsi M/A akan homogen kembali setelah dilakukan pengocokan, sedangkan emulsi A/M akan pecah. Pengenceran emulgel dengan minyak akan menyebabkan emulsi M/A pecah. Metode ini didasarkan pada penentuan fase luar dengan cara pengenceran. Emulsi dengan fase luar air akan dapat diencerkan dengan air. Sebaliknya emulsi dengan fase luar minyak tetap stabil bila diencerkan dengan minyak (Winfield, 2004).

Metode pencucian dilakukan dengan cara mencuci emulgel dengan air. Bila emulgel dapat tercuci dengan air, maka emulsi dalam emulgel adalah M/A. Metode pencucian lebih cocok diujikan untuk emulgel yang dicurigai emulsi M/A (Voigt, 1984).

Metode pembentukan noda didasarkan pada kemampuan minyak menimbulkan noda pada kertas saring. Minyak sebagai fase luar dalam emulsi A/M akan membentuk noda setelah diteteskan pada kertas saring. Fase luar emulsi M/A adalah air, sehingga tidak akan membentuk noda (Winfield, 2004).

Metode pengukuran daya hantar dilakukan dengan cara dua kawat yang dihubungkan pada baterai lampu senter dicelupkan ke dalam emulgel. Bila lampu pada baterai lampu senter menyala maka emulsi dalam emulgel bertipe M/A. Metode pengukuran daya hantar berdasarkan prinsip bahwa air dapat menghantarkan listrik. Air pada emulsi M/A lebih dominan, sehingga listrik dapat dihantarkan (Voigt, 1984).

c. Uji Viskositas

Viskositas merupakan besaran yang menyatakan sifat alir suatu bahan atau sediaan (Voigt, 1984). Viskositas menentukan sifat sediaan topikal dalam hal pencampuran dan sifat alirnya, pada saat diproduksi, dimasukkan ke dalam kemasan, serta sifat-sifat penting pada saat pemakaian, seperti konsistensi, daya sebar, dan kelembaban (Sinko, 2011). Semakin tinggi viskositas, maka daya sebar akan menurun (Garg *et al.*, 2002).

d. Uji Daya Sebar

Uji daya sebar emulgel diartikan sebagai kemampuan menyebar emulgel pada kulit. Alat uji daya sebar disebut extensometer. Sampel emulgel dengan volume tertentu diletakkan di pusat antara dua lempeng kaca. Lempeng kaca bagian atas dalam interval waktu tertentu dibebani dengan meletakkan anak timbangan di atasnya. Permukaan penyebaran yang dihasilkan dengan meningkatnya beban merupakan sifat fisik daya sebar (Voigt, 1984).

e. Uji Daya Lekat

Pengujian daya lekat emulgel digunakan untuk mengetahui seberapa lama emulgel melekat pada kulit. Semakin lama emulgel melekat pada kulit maka zat aktif akan perlahan-lahan terlepas dari basisnya dan menuju tempat aksinya di bawah kulit. Hal ini terjadi karena emulsi di dalam emulgel memiliki kemampuan yang tinggi untuk menembus kulit (Purushottam *et al.*, 2013).

f. Uji pH

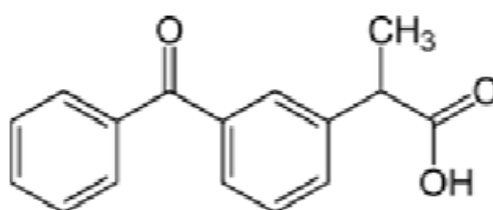
pH kulit normal adalah asam. Rentang pH kulit yang normal 4 – 6, sedangkan pH lapisan kulit bagian dalam berkisar antara 7 – 9. pH kulit bersifat asam sebagai bentuk mekanisme pertahanan tubuh terhadap invasi organisme yang merugikan. Beberapa enzim yang terlibat dalam sintesis dan pemeliharaan pertahanan kulit sebagian besar dipengaruhi pH. pH kulit memegang peranan penting dalam sistem pertahanan tubuh. Faktor-faktor yang mempengaruhi pH kulit dibagi menjadi dua yaitu faktor eksogen dan

endogen. Faktor eksogen diantaranya adalah penggunaan deterjen, kosmetik, sabun, penggunaan kasa penutup, iritasi kulit, dan pemakaian antibakteri topikal. Faktor endogen yang mempengaruhi pH kulit adalah usia, letak kulit, genetik, etnis, sebum, kelembaban kulit, dan keringat. Pengukuran pH sangat penting dalam pembuatan sediaan topikal karena pH yang terlalu asam atau basa akan mudah mengiritasi kulit dan menyebabkan kulit menjadi kering (Ali dan Yosipovitch, 2013).

5. Monografi Bahan

a. Ketoprofen

Ketoprofen berbentuk serbuk hablur, putih, dan tidak berbau. Ketoprofen larut dalam etanol, aseton, dan metilen klorida. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air (Depkes RI, 2014). Rumus bangun ketoprofen terlihat pada gambar 1.

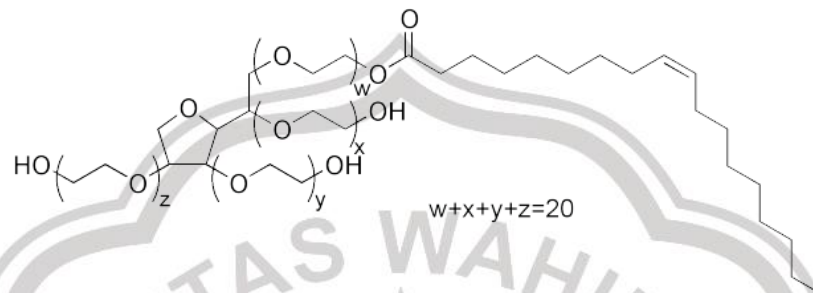


Gambar 1. Rumus bangun ketoprofen (Shohin *et al.*, 2012)

b. Tween 80

Tween 80 atau polysorbate 80 atau polyoxyethylene sorbitan monooleate merupakan ester oleat dari sorbitol. Tiap molekul anhidrida sorbitolnya berkopolimerisasi dengan 20 molekul etilenoksida. Tween 80 berupa cairan kental berwarna kuning dan agak pahit. Tween 80 digunakan sebagai *emulsifying agent* pada emulsi topikal tipe M/A. Tween 80 larut

dalam air, etanol 95%, dan etil asetat. Tween 80 tidak larut dalam paraffin cair (Depkes RI, 1986). Kadar tween 80 sebagai *emulsifying agent* dengan kombinasi span pada tipe emulsi M/A adalah 1 – 10% (Zhang, 2009). Rumus bangun tween 80 terlihat pada gambar 2.

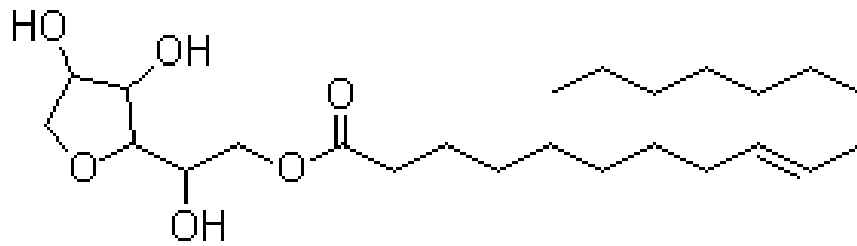


Gambar 2. Rumus bangun tween 80 (Paecharoenchai, 2013)

c. Span 80

Span 80 mempunyai nama lain sorbitan mono-oleat. Span 80 berwarna kuning, berbentuk cairan seperti minyak kental, dan berbau khas. Span 80 dapat bercampur dengan minyak mineral dan minyak lemak. Span 80 tidak larut dalam air dan propilen glikol (Depkes RI, 1986).

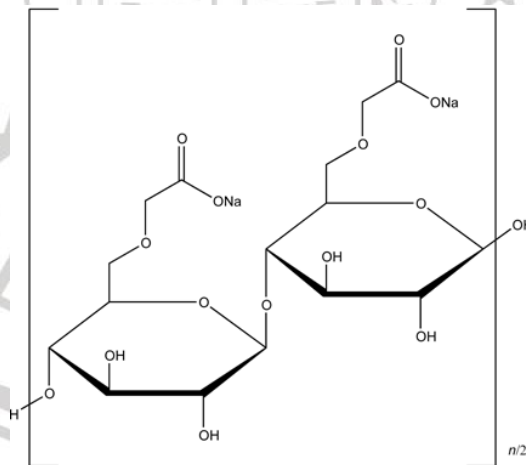
Span dalam formulasi berfungsi sebagai *emulsifying agent* dalam pembuatan krim, emulsi, dan salep untuk penggunaan topikal. Span lebih sering digunakan dalam kombinasi bersama bermacam-macam proporsi polysorbate untuk menghasilkan emulsi atau krim, baik tipe M/A atau A/M. Kadar span 80 sebagai *emulsifying agent* dengan kombinasi tween pada tipe emulsi M/A adalah 1 – 10% (Zhang, 2009). Rumus bangun span 80 terlihat pada gambar 3.



Gambar 3. Rumus bangun span 80 (Paecharoenchai, 2013)

d. CMC-Na

CMC-Na atau natrium karboksil metil selulosa adalah garam natrium polikarboksimetil eter selulosa. CMC-Na berbentuk serbuk atau granul, berwarna putih sampai krem, dan higroskopik. CMC-Na mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloid. CMC-Na tidak larut dalam etanol 95%, eter, dan dalam pelarut organik lain (Depkes RI, 2014). Kadar CMC-Na sebagai *gelling agent* adalah 1% (Singla *et al.*, 2012). Rumus bangun CMC-Na terlihat pada gambar 4.



Gambar 4. Rumus bangun CMC-Na (Hooton, 2009)

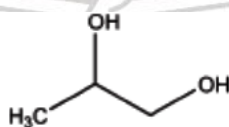
e. Paraffin Cair

Paraffin cair adalah campuran hidrokarbon yang diperoleh dari minyak mineral. Paraffin merupakan cairan kental, transparan, tidak berfluoresensi, tidak berwarna, hampir tidak berbau, dan hampir tidak

mempunyai rasa. Paraffin praktis tidak larut dalam air dan etanol 95%. Paraffin larut dalam kloroform dan eter (Depkes RI, 1979). Kadar paraffin cair sebagai fase minyak dalam emulgel adalah 7,5% (Peneva *et al.*, 2014).

f. Propilen Glikol

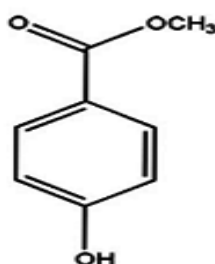
Propilen glikol merupakan cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis tidak berbau, dan menyerap air pada udara lembab. Bahan ini dapat bercampur dengan air, aseton, dan kloroform. Propilen glikol larut dalam eter dan beberapa minyak esensial, tetapi tidak dapat bercampur dengan minyak lemak (Depkes RI, 1995). Kadar propilen glikol sebagai humektan pada sediaan topikal maksimal 15% (Weller, 2009). Rumus bangun propilen glikol terlihat pada gambar 5.



Gambar 5. Rumus bangun propilen glikol (Weller, 2009)

g. Metil Paraben

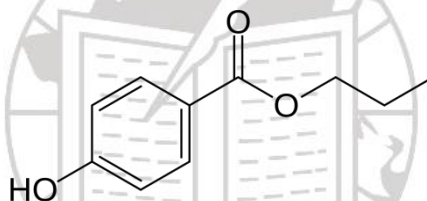
Metil paraben (nipagin) adalah serbuk hablur, tidak berwarna, tidak berbau, dan mempunyai sedikit rasa terbakar. Metil paraben sukar larut dalam air, benzene, dan karbon tetraklorida. Metil paraben mudah larut dalam etanol dan eter. Fungsi metil paraben adalah sebagai pengawet (Depkes RI, 1995). Kadar metil paraben sebagai pengawet dalam sediaan topikal sebanyak 0,02 – 0,3% (Haley, 2009). Rumus bangun metil paraben terlihat pada gambar 6.



Gambar 6. Rumus bangun metil paraben (Haley, 2009)

h. Propil Paraben

Propil paraben (nipasol) berupa serbuk putih atau hablur kecil dan tidak berwarna. Propil paraben sangat sukar larut dalam air, namun mudah larut dalam etanol dan eter (Depkes RI, 1995). Kadar propil paraben sebagai pengawet pada sediaan topikal sebanyak 0,01 – 0,6% (Haley, 2009). Rumus bangun propil paraben terlihat pada gambar 7.



Gambar 7. Rumus bangun propil paraben (Haley, 2009)

i. Etanol

Etanol merupakan larutan jernih, mudah menguap, bau khas, rasa panas, dan mudah terbakar dengan memberikan nyala biru yang tidak berasap. Cairan ini juga sangat mudah larut dalam air, kloroform, dan eter (Depkes RI, 1979). Rumus bangun etanol terlihat pada gambar 8.



Gambar 8. Rumus bangun etanol (Quinn, 2009)

j. Aquades

Aquades adalah air yang dimurnikan yang diperoleh dengan destilasi, perlakuan menggunakan penukar ion, osmosis balik (*reverse osmosis*), atau proses lain yang sesuai. Aquades dibuat dari air yang memenuhi persyaratan air minum dan tidak mengandung zat tambahan lain. Aquades merupakan cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak memiliki rasa. Aquades memiliki kisaran pH antara 5 dan 7 (Depkes RI, 1995).

F. Landasan Teori

Penelitian Yenti (2014) mengemukakan bahwa tween 80 dan span 80 merupakan campuran *emulsifying agent* yang membuat fase minyak dan fase air dapat saling bercampur sehingga membentuk emulsi. Penelitian Patil *et al.* (2014) yang dilakukan untuk mengembangkan dan mengevaluasi emulgel etodolak menggunakan desain faktorial menyimpulkan bahwa kadar tween 80 dan span 80 sebagai *emulsifying agent*, serta paraffin cair sebagai fase minyak akan mempengaruhi viskositas dan daya sebar. Penelitian optimasi tween 80, span 80, dan karbopol menggunakan desain faktorial yang dilakukan oleh Laverius (2011) menunjukkan bahwa 5,63 gram tween 80; 3,75 gram span 80; dan 133,41 gram karbopol berpengaruh pada respon viskositas dalam emulgel *photoprotector* ekstrak teh hijau. Khunt *et al.* (2012) memformulasi emulgel dengan kadar karbopol, tween 80, dan span 80 berturut-turut 0,5;3,2;2,8. Kadar tween 80 dan span 80 yang lebih tinggi dibandingkan karbopol memberikan viskositas, daya sebar, permeasi kulit, dan stabilitas yang baik pada emulgel piroksikam.

G. Hipotesis

1. Ada pengaruh masing-masing komponen tween 80 dan span 80 beserta interaksinya terhadap sifat fisik dan kimia emulgel ketoprofen.
2. Variasi jumlah tween 80 dan span 80 dengan perbandingan tertentu akan menghasilkan formula emulgel ketoprofen yang optimal dengan sifat fisik dan kimia berkualitas menggunakan metode *simplex lattice design*.

