

## BAB I

### PENDAHULUAN

#### A. Latar Belakang Masalah

Ketoprofen termasuk obat antiinflamasi non steroid atau *nonsteroidal anti-inflammatory drug* (NSAID). Ketoprofen menghambat kedua isoform enzim siklooksigenase (COX) yaitu COX-1 dan COX-2 (Rencher *et al.*, 2009). Penghambatan COX-2 berkontribusi terhadap aktivitas analgetik karena terhambatnya prostaglandin yang merupakan mediator nyeri. COX-1 berperan terhadap *gastric cytoprotection* yang bila dihambat akan menimbulkan efek samping pada gastrointestinal (Rouzer dan Marnett, 2009).

Efek samping penggunaan ketoprofen pada gastrointestinal dapat berupa peradangan, pendarahan, dan ulserasi pada lambung (Shohin *et al.*, 2012). Penghambatan secara tidak selektif terhadap COX-1 dan COX-2 terjadi pada pemberian ketoprofen yang berefek sistemik seperti pemberian per oral, per injeksi, dan per rektal. Upaya penghindaran efek samping tersebut dapat dilakukan dengan pemberian ketoprofen secara topikal.

Sediaan ketoprofen topikal yang beredar di Indonesia adalah gel (Kalbe Medical Portal, 2013). Ketoprofen topikal dalam bentuk sediaan emulgel belum ada di Indonesia. Emulgel merupakan bentuk sediaan yang mengkombinasikan emulsi dan gel. Dibandingkan gel, emulgel lebih baik karena dapat menghantarkan obat-obat yang bersifat hidrofobik (Haneefa *et al.*, 2013).

*Gelling agent* merupakan faktor yang berperan dalam menentukan karakteristik fisika sediaan emulgel. Diperlukan suatu *gelling agent* atau

campuran dua atau lebih *gelling agent* untuk memperoleh karakteristik emulgel dengan fisika tertentu, sehingga sesuai tujuan penggunaannya (Zats dan Khusla, 1996). *Gelling agent* yang sering digunakan dalam pembuatan emulgel antara lain karbopol dan *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) (Ambala dan Vemula, 2015).

Kadar karbopol sebagai *gelling agent* dalam sediaan berkisar 0,5 – 2%, sedangkan HPMC sebagai *gelling agent* digunakan dengan konsentrasi 1 – 10% (Mahalingam, 2008). Karbopol dan HPMC tergolong basis gel hidrofilik. Basis gel yang bersifat hidrofilik memiliki daya sebar yang baik pada kulit dan mudah dicuci dengan air. Dibandingkan *gelling agent* lain, karbopol dan HPMC mempunyai beberapa keunggulan seperti sifatnya yang mudah didispersikan dalam air, dapat memberikan kekentalan yang cukup, bersifat inert, dan tidak mengiritasi kulit (Walters dan Brain, 2009).

Penggunaan *gelling agent* kombinasi memerlukan optimasi untuk menghasilkan suatu sediaan dengan karakteristik yang berkualitas. *Gelling agent* yang dikombinasikan dengan perbandingan yang berbeda-beda akan menghasilkan sediaan yang berbeda karakteristiknya. Kombinasi karbopol dan HPMC 2:1 dapat meningkatkan viskositas nistatin dalam sediaan gel dan memberikan persentase difusi obat tertinggi jika dibandingkan dengan formula yang mengandung karbopol saja atau HPMC saja (Quinones dan Ghaly, 2008).

Karbopol dan HPMC memiliki sifat fisika dan kimia yang berbeda sehingga dapat menghasilkan sediaan emulgel yang berbeda. Selain sifat fisika dan kimia, konsentrasi *gelling agent* yang digunakan juga berpengaruh pada sediaan emulgel

yang dihasilkan. Penelitian mengenai formulasi gel mata lomefloksasin HCl yang dilakukan oleh Deshpande dan Shah (2012) menyatakan bahwa karbopol konsentrasi rendah pada pH 7,4 menghasilkan gel dengan viskositas rendah dan pada konsentrasi yang tinggi menghasilkan gel dengan viskositas yang tinggi pula.

Penelitian optimasi kombinasi karbopol dan HPMC 6:4 dalam sediaan gel ekstrak daun jambu mete menggunakan *simplex lattice design* yang dilakukan Kuncahyo (2011) menunjukkan bahwa kenaikan karbopol berpengaruh menaikkan viskositas daripada kenaikan HPMC. Karbopol menjadi faktor dominan yang mempengaruhi viskositas, sehingga gel yang dihasilkan semakin kental seiring meningkatnya karbopol. Kenaikan HPMC akan memberikan pengaruh lebih besar dibandingkan dengan karbopol dalam meningkatkan daya sebar. Kombinasi karbopol dan HPMC selain berfungsi sebagai *gelling agent* juga berfungsi untuk mengontrol daya sebar dan viskositas.

Usaha untuk mengetahui kombinasi *gelling agent* yang menghasilkan emulgel dengan karakteristik yang optimal dapat dilakukan dengan optimasi. *Trial and error* dahulu sering digunakan sebagai metode optimasi, namun hal ini dapat menghabiskan waktu, tenaga, dan biaya yang tidak sedikit. Selain secara *trial and error*, optimasi dapat dilakukan dengan metode *simplex lattice design* (Bolton, 1997). Optimasi emulgel menggunakan *simplex lattice design* diperlukan untuk mendapatkan formula yang optimal dari kombinasi HPMC dan karbopol, sehingga menghasilkan sifat fisika dan kimia yang baik dan sesuai harapan (Bolton dan Bon, 2004). Keuntungan dari *metode simplex lattice design* adalah

praktis dan cepat karena penentuan formula tidak dilakukan secara *trial and error* (Amstrong dan James, 1996). Berdasarkan pertimbangan di atas, maka perlu dilakukan penelitian untuk mengoptimasi konsentrasi HPMC dan karbopol sebagai *gelling agent* untuk membentuk emulgel ketoprofen yang berkualitas.

### **B. Perumusan Masalah**

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

1. Bagaimanakah pengaruh masing-masing komponen HPMC dan karbopol beserta interaksinya terhadap karakteristik fisika dan kimia emulgel ketoprofen?
2. Berapakah konsentrasi HPMC dan karbopol sebagai *gelling agent* untuk menghasilkan emulgel ketoprofen dengan karakteristik fisika dan kimia yang berkualitas menggunakan metode *simplex lattice design*?

### **C. Tujuan Penelitian**

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh masing-masing komponen HPMC dan karbopol beserta interaksinya terhadap karakteristik fisika dan kimia emulgel ketoprofen.
2. Mengetahui konsentrasi HPMC dan karbopol yang dapat menghasilkan emulgel ketoprofen dengan karakteristik fisika dan kimia yang berkualitas menggunakan metode *simplex lattice design*.

#### D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat memberikan kontribusi dalam kemajuan teknologi mengenai formulasi sediaan emulgel dengan sifat fisika dan kimia yang baik, sehingga membantu peningkatan kenyamanan bagi pemakainya. Penelitian ini juga berguna untuk pengembangan optimasi dan formulasi emulgel ketoprofen.

#### E. Tinjauan Pustaka

##### 1. Ketoprofen

Ketoprofen merupakan obat golongan NSAID turunan asam propionat. Ketoprofen memiliki nama kimia asam-2-(3benzoil fenil) propionat. Rumus kimia ketoprofen yaitu  $C_{16}H_{14}O_3$ . Ketoprofen memiliki bobot molekul 254,3 g/mol (Rencber *et al.*, 2009). Ketoprofen menghambat dua isoform 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. Penggunaan NSAID secara per oral juga dapat meningkatkan tekanan darah, insiden infark miokardial, dan *stroke* (Stanos, 2013).

Ketoprofen cepat dieliminasi melalui ginjal yang dibuktikan oleh  $t_{1/2}$  eliminasi 2 – 4 jam. Berdasarkan  $t_{1/2}$  eliminasinya, frekuensi pemberian ketoprofen menjadi lebih sering untuk menjaga konsentrasi terapeutiknya

dalam darah. Bioavailabilitas ketoprofen yang diberikan secara peroral hanya sebesar 90%, sehingga diperlukan jalur pemberian alternatif yang mampu meningkatkan bioavailabilitas ketoprofen (Rencber *et al.*, 2009). Ketoprofen sebagai analgetik dapat digunakan untuk menangani nyeri pada *osteoarthritis* (OA), *rheumatoid arthritis* (RA), dan dismenore. Ketoprofen termasuk dalam kategori kelas II berdasarkan *biopharmaceutical classification systems* (BCS), yaitu senyawa obat dengan permeabilitas membran tinggi dan solubilitas rendah, sehingga laju disolusi ketoprofen merupakan faktor penentu dari jumlah obat yang diabsorpsi (Shohin *et al.*, 2012).

## 2. Emulgel

Emulgel adalah emulsi baik tipe minyak dalam air (M/A) maupun air dalam minyak (A/M), yang dibuat menjadi sediaan gel dengan mencampurkan *gelling agent* (Magdy, 2004). Komponen penting dalam pembuatan emulgel adalah air, minyak, *emulsifying agent*, *gelling agent*, dan peningkat penetrasi (Baibhav *et al.*, 2011). Banyak obat-obatan yang bersifat hidrofobik tidak dapat bercampur dalam sistem gel karena masalah kelarutan. Emulgel dapat digunakan sebagai alternatif untuk mengatasi masalah tersebut dengan cara obat yang bersifat hidrofobik bergabung dalam fase minyak, kemudian droplet-droplet minyak akan terdispersi dalam fase air menghasilkan emulsi tipe M/A. Emulsi tipe M/A dicampur dalam basis gel (Panwar *et al.*, 2011).

Beberapa keuntungan emulgel yaitu obat akan melekat cukup lama di kulit, memiliki daya sebar yang baik, pengobatan dapat segera dihentikan jika dibutuhkan, sesuai untuk obat yang memiliki waktu paruh yang pendek, dan

cocok untuk pembawa obat-obat hidrofobik atau obat yang memiliki kelarutan buruk di dalam air (Magdy, 2004; Baibhav *et al.*, 2011). Bentuk emulgel mempunyai beberapa kerugian diantaranya yaitu kesulitan mengabsorpsi obat yang memiliki globul besar, permeabilitas yang buruk untuk beberapa obat dalam melewati kulit, dapat mengakibatkan iritasi kulit atau reaksi alergi, dan juga dapat terjadi gelembung-gelembung pada saat pembuatan (Baibhav *et al.*, 2011).

#### **a. Emulsi**

Emulsi adalah sistem dua fase, yang salah satu cairannya terdispersi dalam cairan yang lain, dalam bentuk tetesan kecil (Depkes RI, 1995). Emulsi dapat membentuk sediaan yang saling tidak bercampur menjadi sediaan yang homogen dan stabil (Magdy, 2004).

Fase emulsi terdiri dari fase hidrofil yang umumnya adalah air atau suatu cairan yang dapat bercampur dengan air dan fase lipofil (hidrofob) yaitu minyak mineral, minyak tumbuhan, atau lemak atau juga bahan pelarut lipofil. Emulgator atau bahan pengemulsi dibutuhkan untuk menstabilkan emulsi (Voigt, 1984).

Terdapat dua tipe emulsi yaitu emulsi minyak dalam air (M/A) dan air dalam minyak (A/M). Apabila minyak merupakan fase terdispersi dan air merupakan fase pembawa, sistem ini disebut emulsi M/A. Sebaliknya, bila air merupakan fase terdispersi dan minyak atau bahan seperti minyak merupakan fase pembawa, sistem ini disebut emulsi A/M (Depkes RI, 1995). Baik emulsi M/A atau A/M telah banyak digunakan sebagai bahan

pembawa untuk menghantarkan obat melalui rute pemberian topikal (Magdy, 2004).

Emulsi M/A merupakan tipe emulsi yang paling banyak digunakan karena lebih mudah dihilangkan dari kulit serta tidak mengotori pakaian. Basis berupa emulsi M/A disebut dengan basis tercuci. Kerugian dari basis emulsi M/A adalah air dapat menguap dan bakteri atau jamur lebih mudah tumbuh, sehingga memerlukan pengawet (Magdy, 2004).

#### **b. Gel**

Gel merupakan sistem semisolid yang tersusun atas dispersi molekul kecil atau besar dalam pembawa berair seperti jeli dengan penambah bahan pembentuk gel (Allen *et al.*, 2011). Jika massa gel terdiri dari jaringan partikel kecil yang terpisah, gel digolongkan sebagai sistem dua fase. Ukuran partikel dalam sistem dua fase dari fase terdispersi relatif lebih besar. Massa gel dari sistem tersebut dinyatakan sebagai magma (misalnya magma bentonit). Gel maupun magma berupa tiksotropik yaitu membentuk semipadat jika dibiarkan dan menjadi cair pada pengocokan. Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar sama dalam suatu cairan sedemikian hingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dan cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari makromolekul sintetik (misalnya karbomer) atau dari gom alam (misalnya tragakan) (Depkes RI, 1995). Kelebihan gel yaitu memberikan efek dingin

yang dirasakan karena lambatnya penguapan air pada kulit dan jika diaplikasikan ke kulit mudah dibersihkan dengan air (Voigt, 1984).

*Gelling agent* merupakan suatu polimer yang berperan menjaga konsistensi bentuk gel. *Gelling agent* terdiri dari polimer alami, semi sintetik, dan sintetik. Salah satu polimer alami yang berasal dari polisakarida anionik adalah gom arab. HPMC merupakan polimer semi sintetik. Salah satu contoh polimer sintetik adalah karbopol (Walters dan Brain, 2009). Karakteristik yang harus dimiliki oleh suatu *gelling agent* antara lain *inert*, aman, dan membentuk massa gel yang jernih (Mahalingam *et al.*, 2008; Walters dan Brain, 2009). Gel dibagi menjadi 4 jenis yaitu anorganik, organik, hidrogel, dan organogel. Klasifikasi dan deskripsi gel dapat terlihat pada tabel I berikut ini.

**Tabel I. Klasifikasi dan Deskripsi Gel (Allen *et al.*, 2011)**

Kelas	Deskripsi	Contoh
Anorganik	Digunakan untuk sistem dua fase	Gel aluminum hidroksida dan magma bentonit
Organik	Digunakan untuk sistem satu fase	Karbopol dan tragakan
Hidrogel	Hidrogel organik	Pasta pektin, jeli tragakan
	Gom alam dan sintetik	CMC-Na, pluronik
	Hidrogel anorganik	Gel bentonit 10% – 25%, veegum, silika
Organogel	Tipe hidrokarbon	Petrolatum, minyak mineral atau gel polietilen
	Lemak hewan, lemak nabati	Lemak babi, lemak coklat
	Sabun berbasis lemak	Aluminum stearat dengan gel minyak mineral
	Organogel hidrofilik	Basis carbowax (ointment PEG)
	Polar	
	Nonionik	

Karbopol merupakan salah satu *gelling agent* yang sering digunakan sebagai peningkat viskositas dalam sediaan topikal. Karbopol memiliki

karakteristik non-toksik dan non-iritan dalam penggunaan, serta tidak menimbulkan efek hipersensitivitas atau alergi terhadap penggunaan secara topikal pada manusia (Walters dan Brain, 2009). Polimer karbopol terdiri atas monomer berupa asam akrilik yang dihubungkan oleh alil sukrosa atau alil eter dari pentaeritritol dan atau sukrosa (Allen *et al.*, 2011). Karbopol saat disebar dalam air akan mengembang, membentuk polimer untuk membentuk dispersi koloid yang bertindak sebagai elektrolit anionik (Buchan *et al.*, 2010).

*Hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) merupakan salah satu polimer semi sintetik turunan selulosa yang dapat membentuk gel yang jernih, bersifat netral, serta memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang. HPMC sering digunakan sebagai agen pensuspensi dan juga pembentuk massa gel pada sediaan topikal. Dibandingkan dengan metilselulosa, HPMC membentuk larutan yang lebih jernih, tidak terdapat fiber yang tidak terlarut, sehingga cocok digunakan sebagai *gelling agent* untuk memproduksi gel jernih. Keuntungan pemakaian HPMC sebagai *gelling agent* yaitu fleksibilitas tinggi, tidak memiliki bau dan rasa, dapat dengan mudah dicampurkan dengan zat aditif seperti zat pewarna, stabil terhadap panas, cahaya, dan udara (Rogers, 2009).

### 3. Optimasi

Optimasi merupakan tahapan yang penting dalam studi formulasi suatu sediaan. Optimasi mempermudah para peneliti untuk mendapatkan formula dengan kombinasi yang optimal (Schwartz dan O'Connor, 1996). Sejumlah metode dapat digunakan untuk menentukan respon optimal. Metode yang sering digunakan ada 2 metode, yaitu *simplex lattice design* dan *factorial design* (Bolton dan Bon, 2004).

Metode *simplex lattice design* dapat digunakan untuk menentukan proporsi relatif bahan-bahan untuk membuat formulasi paling baik berdasarkan variabel atau hasil yang diharapkan. Rancangan *simplex lattice design* dapat digunakan untuk membantu menyelesaikan masalah formulasi (Bolton, 1997). Keuntungan metode *simplex lattice design* adalah praktis dan cepat karena dapat menghindari penentuan formula dengan coba-coba (*trial and error*) (Amstrong and James, 1996).

Penerapan metode *simplex lattice design* dimulai dengan menyiapkan berbagai formulasi yang berisi kombinasi dari bahan yang digunakan. Kombinasi ini sebagai data eksperimental untuk memprediksi profil respon. Metode *simplex lattice design* diaplikasikan dalam suatu formula berisi dua campuran yang perlu teliti. Dua komponen atau faktor persamaan, digunakan persamaan sebagai berikut (Bolton dan Bon, 2004):

$$Y = B_1(A) + B_2(B) + B_{12}(A)(B) \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

Y : respon (hasil percobaan)

A, B : konsentrasi komponen,  $(A) + (B) = 1$

$B_1, B_2,$  dan  $B_{12}$  : koefisien yang dapat dihitung dari hasil percobaan

Penentuan formula optimal didapatkan dari respon total yang paling besar.

Respon total dapat dihitung dengan rumus dalam persamaan (2):

$$R_{\text{total}} = R_1 + R_2 + R_3 + R_n \dots \dots \dots (2)$$

$R_{1,2,3,n}$  merupakan respon masing-masing sifat fisika sediaan. Persamaan respon total tersebut menghasilkan formula optimal. Validasi dilakukan pada formula yang memiliki respon optimal (Amstrong and James, 1996).

#### 4. Karakteristik Fisika dan Kimia Sediaan Emulgel

##### a. Uji Organoleptis

Pengamatan organoleptis sediaan emulgel meliputi penilaian bentuk, warna, dan homogenitas secara visual (Baibhav *et al.*, 2011).

##### b. Penentuan Tipe Emulsi dalam Emulgel

Tipe emulsi dapat ditentukan dengan lima metode yaitu metode warna, pengenceran, pencucian, pembentukan noda, dan pengukuran daya hantar. Penentuan tipe emulsi dilakukan tidak hanya dengan satu metode untuk menghindari terjadinya kesalahan. Metode warna dilakukan dengan mencampurkan beberapa tetes metilen biru ke dalam emulgel. Jika seluruh emulgel berwarna biru seragam, maka emulsi dalam emulgel bertipe M/A.

Beberapa tetes larutan Sudan III dicampurkan ke dalam emulgel. Jika seluruh emulgel berwarna hijau seragam, maka emulsi dalam emulgel bertipe A/M. Prinsip metode warna adalah kelarutan zat warna pada medium pendispersi, sehingga terjadi pembentukan warna. Metode warna

akan menguntungkan jika pengamatan warna emulsi dilakukan dengan mikroskop (Voigt, 1984).

Metode pengenceran berdasarkan tidak rusaknya emulsi karena pengenceran pada fase pembawa. Emulsi dengan fase pembawa air akan dapat diencerkan dengan air. Sedikit air yang ditambahkan ke dalam emulgel dan dilakukan pengadukan bila menghasilkan emulgel yang homogen kembali, maka emulsi dalam emulgel tersebut bertipe M/A. Sebaliknya emulsi A/M dalam emulgel dengan fase pembawa minyak tetap stabil bila diencerkan dengan minyak (Bilany, 2002).

Metode pencucian dilakukan dengan cara mencuci sediaan dengan air. Emulsi dalam emulgel bertipe M/A akan mudah dicuci dengan air. Penghilangan emulsi dalam emulgel bertipe A/M dari tangan dengan air tanpa sabun akan mengalami kesulitan yang berarti (Voigt, 1984).

Emulsi ditetaskan pada kertas saring. Emulsi dalam emulgel bertipe M/A tidak akan membentuk noda bila ditetaskan pada kertas saring. Minyak sebagai fase pembawa emulsi dalam emulgel bertipe A/M yang ditetaskan pada kertas saring akan membentuk noda. Metode pembentukan noda didasarkan pada kemampuan minyak menimbulkan noda pada kertas saring (Voigt, 1984).

Metode pengukuran daya hantar berdasarkan prinsip bahwa air dapat menghantarkan listrik. Dua kawat yang dihubungkan dengan sebuah baterai

dan lampu senter dicelupkan ke dalam emulgel. Apabila lampu senter menyala maka emulsi dalam emulgel bertipe M/A (Bilany, 2002).

**c. Uji Viskositas**

Pengujian viskositas bertujuan untuk menentukan nilai kekentalan sediaan topikal. Semakin tinggi nilai viskositasnya akan semakin tinggi tingkat kekentalannya, maka semakin sulit sediaan topikal untuk mengalir. Kekentalan emulgel harus disesuaikan untuk mendapatkan kenyamanan saat diaplikasikan ke kulit (Sinko, 2011).

**d. Uji Daya Sebar**

Pengujian daya sebar bertujuan untuk mengetahui kemampuan emulgel menyebar saat dioleskan pada kulit. Sediaan emulgel lebih nyaman dipakai dan disukai jika mudah menyebar. Sampel diletakkan di atas kaca yang berskala kemudian bagian atasnya diberi kaca yang sama. Penyebaran emulgel diukur pada setiap penambahan beban. Semakin besar diameter penyebaran emulgel menandakan bahwa emulgel mudah dioleskan pada kulit (Garg *et al.*, 2002).

**e. Uji Daya Lekat**

Uji daya lekat dilakukan untuk mengetahui kemampuan emulgel menempel pada kulit. Semakin tinggi daya lekat emulgel semakin lama sediaan menempel dikulit dan efek terapi obat dapat dicapai (Baibhav *et al.*, 2011).

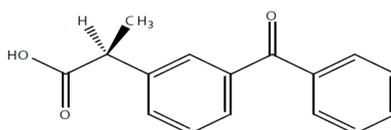
## f. Uji pH

Kulit normal memiliki pH asam. pH kulit normal manusia berkisar antara 4 – 6. pH kulit memiliki peran sangat penting untuk pemeliharaan fungsi fisiologi epidermis. pH kulit dipengaruhi oleh faktor endogen dan faktor eksogen. Faktor endogen meliputi jenis kelamin, etnis, sebum, keringat, dan hidrasi kulit. Faktor eksogen yang mempengaruhi pH kulit adalah iritasi kulit, faktor iklim, dan perawatan kulit. Pengujian pH dilakukan untuk mengetahui pH yang dimiliki oleh sediaan topikal, karena pH berhubungan dengan iritasi kulit. pH sediaan topikal apabila tidak sesuai dengan pH kulit dapat mengiritasi kulit dan menyebabkan rasa tidak nyaman pada kulit (Schreml *et al.*, 2014).

## 5. Monografi Bahan

### a. Ketoprofen

Ketoprofen memiliki nama kimia asam-2-(3benzoil fenil) propionat. Ketoprofen berbentuk serbuk kristal yang berwarna putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Ketoprofen praktis tidak larut dalam air. Ketoprofen larut dalam aseton, etanol, dan metilen klorida (Rencber *et al.*, 2009). Rumus bangun ketoprofen terlihat pada gambar 1.

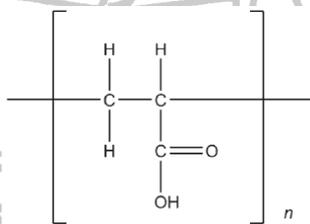


Gambar 1. Rumus bangun ketoprofen (Rencber *et al.*, 2009)

## b. Karbopol

Karbopol memiliki nama lain yaitu carbomer, carboxy polymethylene, polyacrylic acid, dan carboxyvinyl polymer. Karbopol berbentuk serbuk halus, berwarna putih, bersifat asam, higroskopik, dengan sedikit karakteristik bau. Karbopol dapat larut dalam air, etanol 95%, dan gliserin. Karbopol dapat terdispersi dalam air untuk membentuk larutan koloidal yang bersifat asam dan daya rekat rendah (Draganoiu *et al.*, 2009).

Karbopol sebagai *gelling agent* menghasilkan viskositas yang tinggi pada sediaan gel dan membentuk gel yang bening. Konsentrasi karbopol sebagai *gelling agent* dalam sediaan topikal sebanyak 0,5 – 2,0% (Draganoiu *et al.*, 2009). Rumus bangun karbopol terlihat pada gambar 2.

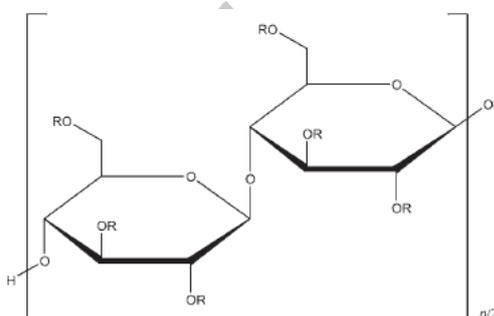


Gambar 2. Rumus bangun karbopol (Draganoiu *et al.*, 2009)

## c. Hydroxypropyl Methylcellulose (HPMC)

Nama lain dari HPMC adalah hypromellose, methylcellulose propylene glycol ether, dan metolose. HPMC berupa serbuk putih atau putih kekuningan, tidak berbau, dan tidak berasa. HPMC larut dalam air dingin, membentuk larutan koloid kental, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol 95%, dan diklorometan. HPMC larut dalam campuran metanol dan diklorometan, serta campuran air dan alkohol (Rogers, 2009).

HPMC memiliki kegunaan pada sediaan topikal yaitu *gelling agent*, zat pendispersi, zat pengemulsi, penstabil emulsi, dan zat pensuspensi (Rogers, 2009). Konsentrasi HPMC sebagai *gelling agent* dalam sediaan topikal sebanyak 1 – 10 % (Mahalingam, 2008). Rumus bangun HPMC terlihat pada gambar 3.



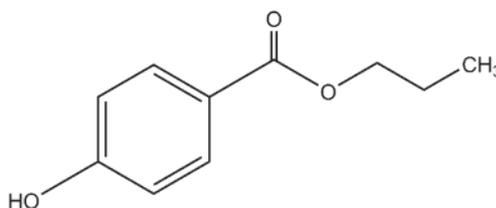
Gambar 3. Rumus bangun HPMC (Rogers, 2009)

#### d. Metil Paraben

Metil paraben memiliki nama lain yaitu metagin, methyl chemosept, methylis parahydroxybenzoas, methyl p-hydroxybenzoate, methyl parasept, dan nipagin (Haley, 2009<sup>a</sup>). Metil paraben berupa hablur kecil, tidak berwarna atau serbuk hablur, putih, hampir tidak berbau, tidak mempunyai rasa, dan mempunyai sedikit rasa tebal. Metil paraben sukar larut dalam air, benzen, dan karbon tetraklorida. Metil paraben mudah larut dalam etanol dan eter (Depkes RI, 1995).

Metil paraben efektif dalam rentang pH yang luas dan memiliki aktivitas sebagai antimikroba spektrum luas. Metil paraben dengan konsentrasi 0,18% bersama dengan propil paraben dengan konsentrasi 0,02% digunakan sebagai bahan pengawet dalam sediaan farmasetika.

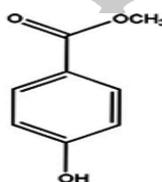
Konsentrasi metil paraben sebagai pengawet pada sediaan topikal adalah 0,02 – 0,3% (Haley, 2009<sup>a</sup>). Rumus bangun metil paraben terlihat pada gambar 4.



Gambar 4. Rumus bangun metil paraben (Haley, 2009<sup>a</sup>)

#### e. Propil Paraben

Propil paraben mempunyai nama lain yaitu nipasol, propagin, dan propyl aseptoform (Haley, 2009<sup>b</sup>). Propil paraben merupakan hablur kecil dan tidak berwarna. Propil paraben sangat sukar larut air, namun mudah larut etanol dan eter (Depkes RI, 1995). Propil paraben banyak digunakan sebagai pengawet dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi sediaan farmasi. Konsentrasi propil paraben sebagai pengawet pada sediaan topikal sebanyak 0,01 – 0,6% (Haley, 2009<sup>b</sup>). Rumus bangun propil paraben terlihat pada gambar 5.



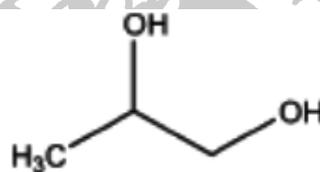
Gambar 5. Rumus bangun propilparaben (Haley, 2009<sup>b</sup>)

#### f. Propilen Glikol

Propilen glikol memiliki nama lain methyl ethylene glycol, methyl glycol, dan propylenglycolum (Weller, 2009). Propilen glikol merupakan cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis tidak berbau, dan

menyerap air pada udara lembab. Propilen glikol dapat bercampur dengan air, aseton, dan kloroform, tetapi tidak dapat bercampur dengan minyak lemak. Propilen glikol larut dalam eter dan beberapa minyak esensial (Depkes RI, 1995).

Propilen glikol digunakan sebagai humektan, pelarut, penstabil vitamin, kosolven, desinfektan, dan pengawet. Aktivitas antiseptik propilen glikol setara dengan etanol dan dapat menghambat pertumbuhan jamur. Konsentrasi propilen glikol sebagai humektan pada sediaan topikal maksimal 15% (Weller, 2009). Rumus bangun propilen glikol terlihat pada gambar 6.



**Gambar 6. Rumus bangun propilen glikol (Weller, 2009)**

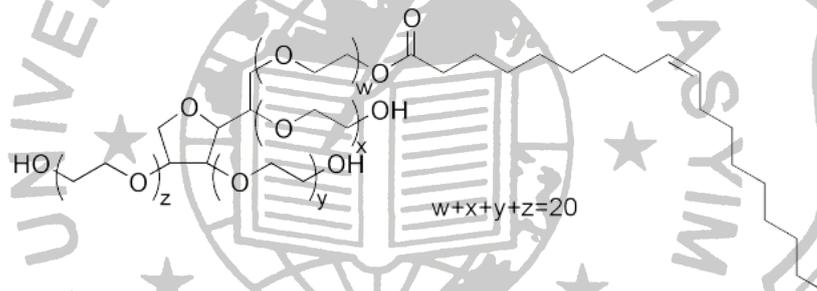
**g. Etanol 96%**

Etanol 96% memiliki nama lain alkohol, etil alkohol, etil hidroksida (Quinn, 2009). Etanol 96% merupakan cairan bening yang mudah menguap pada suhu rendah, mendidih pada suhu 78°C, jernih, memiliki bau yang khas, dan mudah terbakar. Etanol dapat bercampur dengan air dan praktis bercampur dengan semua pelarut organik (Depkes RI, 1995).

Etanol 96% dapat digunakan sebagai antimikroba, desinfektan, dan pelarut dalam sediaan topikal. Konsentrasi etanol 96% sebagai pelarut pada sediaan topikal sebesar 60 – 90% (Quinn, 2009).

#### h. Tween 80

Tween 80 memiliki nama lain polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters dan polysorbate 80. Tween 80 merupakan cairan kental berwarna kuning dan agak pahit. Tween 80 larut air dan etanol 95%. Tween 80 tidak larut dalam minyak mineral dan minyak nabati. Tween 80 digunakan sebagai *emulsifying agent* pada emulsi topikal tipe M/A atau dikombinasikan dengan *emulsifier* hidrofilik pada emulsi tipe M/A. Konsentrasi tween 80 sebagai *emulsifying agent* pada sediaan topikal sebesar 1 – 10% (Zhang, 2009<sup>a</sup>). Rumus bangun tween 80 terlihat pada gambar 7.

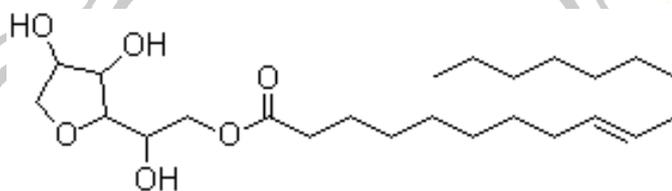


Gambar 7. Rumus bangun tween 80 (Paecharoenchai, 2013)

#### i. Span 80

Span 80 mempunyai nama lain yaitu sorbitan esters, sorbitan fatty acid esters, sorbitan monooleate, dan sorbitan oleate. Span 80 merupakan cairan seperti minyak kental, berwarna kuning gading, dan berbau khas tajam. Span 80 terdispersi dalam air dan bercampur dengan alkohol. Span 80 tidak larut propilen glikol. Span 80 larut dalam minyak mineral dan minyak nabati (Zhang, 2009<sup>b</sup>).

Span 80 secara umum dalam formulasi berfungsi sebagai *emulsifying agent* dalam pembuatan emulsi untuk penggunaan topikal. Span 80 sebagai *emulsifying agent* tunggal menghasilkan emulsi A/M yang stabil dan mikroemulsi. Span 80 dikombinasikan dengan polysorbate menghasilkan emulsi M/A atau A/M. Konsentrasi span 80 sebagai *emulsifying agent* pada sediaan topikal yaitu 1 – 10% (Zhang, 2009<sup>b</sup>). Rumus bangun span 80 terlihat pada gambar 8.



Gambar 8. Rumus bangun span 80 (Paecharoenchai, 2013)

#### j. Paraffin Cair

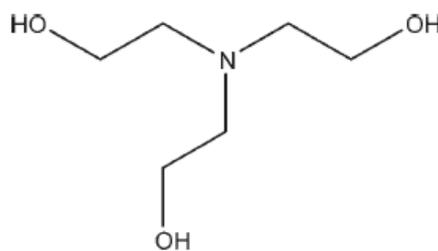
Paraffin cair memiliki nama lain yaitu *mineral oil*, liquid petrolatum, paraffin oil, dan paraffinum liquidum. Paraffin cair merupakan cairan kental, transparan, tidak berfluoresensi, tidak berwarna atau putih, hampir tidak berbau, dan tidak berasa. Paraffin cair praktis tidak larut air dan etanol 95%. Paraffin cair larut dalam kloroform, eter, aseton, dan benzen (Sheng, 2009). Konsentrasi paraffin cair sebagai fase minyak pada sediaan topikal sebesar 7,5% (Peneva *et al.*, 2014).

#### k. Akuades

Akuades merupakan cairan jernih, tidak berwarna, tidak berbau, dan tidak memiliki rasa. Akuades berfungsi sebagai pelarut (Depkes RI, 1995).

### 1. Triethanolamine (TEA)

Nama lain dari TEA adalah triethylolamine, trihydroxytriethylamine, tris (hydroxyethyl) amine, trolaminum. TEA merupakan cairan kental, tidak berwarna hingga kuning pucat, bau lemah mirip amoniak (Goskonda, 2009). TEA mudah larut dalam air dan dalam etanol, larut dalam kloroform. TEA digunakan sebagai agen pembasa dan agen pengemulsi (Depkes RI, 1979). Rumus bangun TEA terlihat pada gambar 9.



Gambar 9. Rumus bangun triethanolamine (Goskonda, 2009)

#### F. Landasan Teori

Penelitian Ambala dan Vemula (2015) mengemukakan bahwa karbopol sebagai *gelling agent* dalam emulgel ketoprofen lebih baik dalam hal kejernihan, warna, pH, daya sebar, homogenitas, viskositas, dan pelepasan obat dibandingkan dengan HPMC. Hasil penelitian Ulfa (2016) menyebutkan bahwa peningkatan HPMC pada sediaan gel ekstrak biji kedelai menunjukkan peningkatan viskositas dan daya lekat serta penurunan daya sebar, akan tetapi peningkatan konsentrasi HPMC tidak menyebabkan perubahan pH sediaan.

Kombinasi karbopol dan HPMC 2:1 dapat meningkatkan viskositas nistatin dalam sediaan gel dan memberikan persentase difusi obat tertinggi jika dibandingkan dengan formula yang mengandung karbopol saja atau HPMC saja

(Quinones dan Ghaly, 2008). Penelitian mengenai formulasi gel mata lomefloksasin HCl yang dilakukan oleh Deshpande dan Shah (2012) menyatakan bahwa karbopol konsentrasi rendah pada pH 7,4 menghasilkan gel dengan viskositas rendah dan pada konsentrasi yang tinggi menghasilkan gel dengan viskositas yang tinggi pula.

Penelitian optimasi kombinasi karbopol dan HPMC 6:4 dalam sediaan gel ekstrak daun jambu mete menggunakan *simplex lattice design* yang dilakukan Kuncahyo (2011) menunjukkan bahwa kenaikan karbopol berpengaruh dalam menaikkan viskositas daripada kenaikan HPMC. Karbopol menjadi faktor dominan yang mempengaruhi viskositas. Gel yang dihasilkan semakin kental seiring meningkatnya karbopol. Kenaikan HPMC akan memberikan pengaruh lebih besar dibandingkan dengan karbopol dalam meningkatkan daya sebar. Kombinasi karbopol dan HPMC selain berfungsi sebagai *gelling agent* juga berfungsi untuk mengontrol daya sebar dan viskositas.

### **G. Hipotesis**

1. Ada pengaruh masing-masing komponen HPMC dan karbopol beserta interaksinya pada karakteristik fisika dan kimia emulgel ketoprofen.
2. Variasi komponen HPMC dan karbopol dengan perbandingan tertentu akan menghasilkan formula emulgel ketoprofen yang optimal dengan karakteristik fisika dan kimia yang berkualitas menggunakan metode *simplex lattice design*.