

## BAB 1

### PENDAHULUAN

Natrium diklofenak merupakan golongan anti inflamasi non steroid (AINS) derivat asam fenil asetat yang dipakai untuk mengobati penyakit reumatik dengan kemampuan menekan tanda-tanda dan gejala-gejala inflamasi. Natrium diklofenak cepat diserap sesudah pemberian secara oral, tetapi bioavailabilitas sistemiknya rendah hanya antara 30 - 70% sebagai efek metabolisme lintas pertama di hati. Waktu paruh natrium diklofenak juga pendek yakni hanya 1 - 2 jam. Efek-efek yang tidak diinginkan bisa terjadi pada kira-kira 20% dari pasien meliputi distress gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal yang terselubung, dan timbulnya ulserasi lambung (Katzung, 2002). Salah satu alternatif untuk mengatasi masalah tersebut adalah bentuk sediaan dengan rute pemberian topikal (Ranade *et al*, 2004).

Obat yang dapat dijadikan sediaan topikal idealnya memenuhi kriteria antara lain efek farmakologis harus dapat dicapai pada kadar rendah yaitu 0,4 - 1,2 mg%, waktu paruh obat pendek (Guy *et al*, 1989), dan memiliki berat molekul kecil yaitu 300 - 500 Da (Williams, 2003). Natrium diklofenak dipandang sebagai kandidat untuk sediaan topikal karena memenuhi kriteria tersebut diatas yakni mempunyai kadar terapeutik rendah yakni 0,075 - 0,20 mg% (Winek *et al*, 2001), waktu paruhnya pendek yakni 1 - 2 jam (Katzung, 2002), serta berat molekulnya juga kecil (318,13) (USP XXX, 2007).

Rute pemberian topikal diharapkan mampu mengurangi efek samping pada saluran cerna, melindungi bahan aktif dari enzim pencernaan, menghindari metabolisme lintas pertama di hati, dan mudah untuk mengakhiri terapi jika efek samping yang merugikan terjadi. Selain itu sistem ini memungkinkan terapi yang efektif untuk obat-obat yang

mempunyai waktu paruh dan rentang terapi yang pendek (Ranade *et al*, 2004).

Rute pemberian obat topikal memiliki tujuan lokal. Tujuan lokal hanya membutuhkan permeasi obat melalui kulit pada organ atau jaringan tertentu tubuh yang mengalami gangguan, dengan harapan hanya sedikit atau tidak ada obat yang terakumulasi di sistemik. Untuk menekan tanda-tanda dan gejala-gejala inflamasi maka natrium diklofenak harus berpenetrasi sampai ke jaringan sasarannya yakni tulang (Ranade *et al*, 2004).

Salah satu bentuk sediaan yang digunakan untuk menghantarkan obat secara topikal adalah *patch*. *Patch* merupakan produk topikal yang modern yang ditempelkan pada kulit sehingga mudah untuk dipakai dan dilepaskan (Ranade *et al*, 2004). *Patch* mampu mencegah hilangnya air dari kulit sehingga kulit tetap lembab dan menyebabkan permeabilitas kulit meningkat (Barry, 2002).

Komponen penting dalam *patch* yakni matriks sebab matriks merupakan sistem yang mempengaruhi pelepasan obat. Matriks merupakan lapisan pada *patch* yang menjerat bahan aktif. Sistem matriks memiliki lapisan matriks semisolid yang mengandung larutan zat aktif atau suspensi zat aktif (Williams, 2003). Pada penelitian ini HPMC dipilih sebagai matriks karena merupakan konstituen untuk sediaan topikal dengan tidak ada efek yang merugikan (Baldrick, 2006) dan HPMC juga tidak menimbulkan iritasi di kulit (Rowe *et al*, 2006). Penelitian Verma *and* Chandak (2009) menunjukkan bahwa polimer HPMC dapat membentuk film matriks yang sangat bagus yaitu permukaan film yang rata dan halus saat ditempelkan pada permukaan kulit, elastis dan tidak mudah robek karena merupakan sifat dasar dari selulosa.

Dalam pemberian natrium diklofenak secara topikal terdapat kendala yaitu rendahnya absorpsi obat melalui kulit. Untuk mengatasi masalah impermeabilitas kulit, maka ditambahkan *enhancer* dalam formula. *Enhancer* merupakan senyawa yang mempengaruhi penetrasi zat aktif (Trommer *et al*, 2006). *Enhancer* merupakan senyawa yang dapat menurunkan resistensi kulit secara sementara sehingga meningkatkan penembusan obat melalui kulit (Barry, 2006). Pada penelitian ini menggunakan asam oleat sebagai *enhancer* sebab asam oleat merupakan asam lemak tidak jenuh dengan konfigurasi *cis* yang efektif meningkatkan permeabilitas kulit (Kanikkannan *et al*, 2006). Investigasi spektroskopi asam oleat menunjukkan bahwa molekul asam oleat dengan konsentrasi yang lebih tinggi mampu memisahkan atau merusak bilayer lipid. Hal ini menyebabkan meningkatnya penembusan bahan aktif melewati stratum corneum (Trommer *et al*, 2006).

Dalam penelitian ini akan dicari konsentrasi optimum HPMC sebagai matriks dan konsentrasi asam oleat sebagai *enhancer* yang mempengaruhi pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak dalam sediaan *patch* topikal dengan menggunakan metode *factorial design*. *Factorial design* digunakan dalam percobaan untuk menjelaskan pengaruh dari efek atau kondisi yang berbeda. *Factorial design* merupakan desain untuk penentuan secara simultan pengaruh dari beberapa faktor dan interaksinya. Faktor adalah variabel bebas, salah satunya adalah konsentrasi (Bolton, 1990). Ada 2 efek yang diamati dengan metode *factorial design* yakni kadar natrium diklofenak yang lepas dari matriks dan kadar natrium diklofenak yang terpenetrasi melalui membran.

Berdasarkan uraian di atas, maka masalah yang ingin dijawab adalah bagaimana pengaruh konsentrasi HPMC sebagai matriks dan konsentrasi asam oleat sebagai *enhancer* terhadap pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak serta pada konsentrasi berapa HPMC sebagai matriks

dan asam oleat sebagai *enhancer* dapat memberikan pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak yang optimum dari *patch* topikal natrium diklofenak secara *in vitro*.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh konsentrasi HPMC sebagai matriks dan konsentrasi asam oleat sebagai *enhancer* terhadap pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak serta untuk mendapatkan konsentrasi optimum HPMC sebagai matriks dan asam oleat sebagai *enhancer* yang dapat memberikan pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak yang optimum dalam sediaan *patch* topikal natrium diklofenak secara *in vitro*.

Manfaat penelitian ini adalah mengembangkan formula sediaan *patch* topikal yang dapat menghindari efek samping natrium diklofenak pada saluran cerna dan mengantisipasi pengaruh bioavailabilitas sistemiknya yang rendah.

Hipotesis awal penelitian ini adalah penggunaan HPMC sebagai matriks dan asam oleat sebagai *enhancer* pada berbagai konsentrasi mempengaruhi pelepasan dan penetrasi natrium diklofenak dari sediaan *patch* topikal.

