

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Gel

1. Definisi Gel

Gel didefinisikan sebagai suatu sistem setengah padat yang terdiri dari suatu disperse yang tersusun baik dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang besar dan saling diresapi cairan (Ansel, 1989). Zat-zat pembentuk gel digunakan sebagai pengikat dalam granulasi, koloid pelindung dalam suspensi, pengental untuk sediaan oral dan sebagai basis suppositoria. Sediaan gel secara luas banyak digunakan pada produk obat-obatan, kosmetik dan makanan juga pada beberapa proses industri. Kosmetik yaitu sebagai sediaan untuk perawatan kulit, shampo, sediaan pewangi dan pasta gigi (Herdiana, 2007).

Berdasarkan jumlah fasenya gel dibedakan menjadi fase tunggal dan fase ganda. Gel fase tunggal dapat dibuat dari bahan pembentuk gel seperti tragakan, Na-Alginat, galatin, metilselulosa, Na CMC, Karbopol, polifinil, alkohol, metilhidroksietil selulosa, hidroksietil selulosa dan polioksietilen-polioksipropilen. Gel fase ganda dibuat dari interaksi garam aluminium yang larut, seperti suatu klorida atau sulfat, dengan larutan ammonia, Na-karbonat, atau bikarbonat. Berdasarkan anorganik biasanya berupa gel fase tunggal dan mengandung polimer sintetik maupun alami sebagai bahan pembentuk gel, seperti karbopol, tragakan dan Na CMC (Ningrum, 2012).

Makromolekul pada sediaan gel disebarkan keseluruhan cairan sampai tidak terlihat ada batas diantaranya, disebut dengan gel satu fase. Jika masa gel terdiri dari kelompok-kelompok partikel kecil yang berbeda, maka gel ini dikelompokkan dalam sistem dua fase (Ansel, 1989). Polimer-polimer yang biasa digunakan untuk membuat gel-gel farmasetik meliputi gom alam, tragakan, pektin, karagen, agar, asam alginate, serta bahan-bahan sintesis semisintesis seperti metil selulosa, hidroksietil selulosa, karboksimetil selulosa, dan karbopol yang merupakan polimer vinil sintesis dengan gugus karboksil yang terionisasi. Gel dibuat dengan proses peleburan, atau diperlukan suatu prosedur khusus berkenaan dengan sifat mengembang dari gel.

2. Penggolongan Gel

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV, penggolongan gel dibagi menjadi dua yaitu :

2.1 Gel sistem fase tunggal. Gel fase tunggal terdiri dari makromolekul organik yang tersebar sama dalam suatu cairan sedemikian hingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul makro yang terdispersi dari cairan. Gel fase tunggal dapat dibuat dari bahan pembentuk gel seperti tragakan, Na-Alginat, galatin, metil selulosa, NA CMC, Karbopol, polifinil, alkohol, hidroksietil selulosa dan polioksietilen-polioksipropilen.

2.2 Gel sistem dua fase. Sistem dua fase ini, apabila ukuran partikel dari fase terdispersi relative besar, massa gel kadang-kadang dinyatakan sebagai magma misalnya magma bentonit, baik gel maupun magma dapat berubah tiksotropik, membentuk semipadat jika dibiarkan dan menjadi cair pada

pengocokan. Sediaan harus dikocok dahulu sebelum digunakan untuk menjamin homogenitas. Gel fase ganda dibuat dari interaksi garam aluminium yang larut, seperti suatu klorida atau sulfat, dengan larutan ammonia, Na-Karbonat atau bikarbonat.

3. Teknologi Pembuatan Gel

Sediaan gel dapat dibuat menggunakan 2 metode umum yaitu:

3.1 Metode pencampuran (*incorporation*). Sediaan gel dengan bahan obat larut dalam air atau minyak, maka dilarutkan terlebih dahulu kemudian larutan tersebut ditambahkan kedalam bahan pembawa bagian per bagian sambil diaduk sampai homogen. Bahan obat tidak larut, maka partikel bahan obat harus dihaluskan, dan kemudian disuspensikan kedalam bahan pembawa. Tujuan pengecilan ukuran partikel adalah memudahkan dalam mendispersi dan untuk menjamin homogenitas dari produk yang dihasilkan. Penambahan bahan yang berupa cairan harus memperhatikan sifat-sifat sediaan, sehingga dapat dihasilkan sediaan semipadat dengan konsentrasi sesuai yang diharapkan (Sulaiman dan Rina, 2008)

3.2 Metode peleburan (*fusion*). Metode peleburan dilakukan dengan meleburkan atau memanaskan semua atau beberapa komponen dari formula, kemudian basis sambil didinginkan dan terus diaduk, apabila terdapat komponen yang labil terhadap panas, maka komponen tersebut ditambahkan pada saat campuran komponen yang dileburkan sudah mencapai suhu yang cukup rendah atau suhu kamar. Metode peleburan digunakan bila basis berupa semipadat, yang untuk pencampurannya harus dilebur terlebih dahulu, tetapi dalam prakteknya

semua bahan dan obat yang tahan pemanasan dapat dilebur bersama, kemudian ditambahkan komponen lain yang tidak dilebur dan diaduk sampai homogen dan mencapai suhu kamar. Bahan-bahan yang mudah menguap dan labil harus ditambahkan dalam kondisi campuran sudah dingin. Hal ini untuk mencegah penguapan dan penguraian yang berlebih dari komponen tersebut. Bahan yang berupa serbuk yang tidak larut, maka dapat disuspensikan ke dalam campuran, tetapi terlebih dahulu dilakukan penggerusan atau pengecilan partikel. Sediaan dalam satu formulasi bila terdapat beberapa bahan padat yang harus dilebur, sementara titik leburnya berbeda-beda, maka kalau tidak rusak (stabil terhadap panas) dapat dilebur bersama pada suhu yang relatif tinggi (sesuai dengan bahan yang memiliki titik lebur yang paling tinggi). Peleburan secara bersamaan, dapat juga dilakukan dengan menggunakan suhu rendah, kemudian dinaikkan perlahan sampai semua bahan meleleh, maka bahan yang memiliki titik lebur tinggi, diikuti bahan yang memiliki titik lebur terendah diaduk dan didinginkan (Sulaiman dan Rina, 2008).

4. Syarat Gel

Gel yang baik harus memenuhi persyaratan seperti homogen yaitu bahan obat dan dasar gel yang harus mudah larut dan terdispersi dalam air atau pelarut yang cocok sehingga pembagian dosis sesuai dengan tujuan terapi yang diharapkan, memiliki viskositas dan daya lekat tinggi, mudah merata biladioleskan, mudah tercucikan dengan air dan memberikan rasa lembut saat digunakan. (Sari, 2017).

5. Keuntungan Gel

Beberapa keuntungan sediaan gel adalah efek pendingin pada kulit saat digunakan, penampilan sediaan yang jernih dan elegan, pada pemakaian di kulit setelah kering meninggalkan film tembus pandang, mudah dicuci dengan air, pelepasan obatnya baik, kemampuan penyebarannya pada kulit baik (Lachman, 1994). Tingginya kandungan air dalam sediaan gel dapat menyebabkan terjadinya kontaminasi mikrobial, yang secara efektif dapat diindari dengan penambahan bahan pengawet, stabilisasi dari segi mikrobial di samping penggunaan bahan-bahan pengawet seperti dalam balsam, khususnya untuk basis ini sangat cocok pemakaian metil dan propil paraben yang umumnya disatukan dalam bentuk larutan pengawet. Upaya lain yang diperlukan adalah perlindungan terhadap penguapan yaitu untuk menghindari masalah pengeringan sehingga penyimpanan yang baik menggunakan tube. Pengisian ke dalam botol, meskipun telah tertutup baik tetap tidak menjamin perlindungan yang memuaskan (Voigt, 1994).

6. Kelemahan Gel

Beberapa kelemahan dari sediaan gel yaitu harus menggunakan zat aktif yang larut di dalam air sehingga diperlukan penggunaan peningkat kelarutan seperti surfaktan agar gel tetap jernih pada berbagai perubahan temperatur, gel tersebut sangat mudah dicuci atau hilang ketika berkeringat, dan kandungan surfaktan yang tinggi dapat menyebabkan iritasi dan harga lebih mahal (Lachman, 1994).

7. Penyimpanan

Sediaan gel disimpan dalam wadah tertutup baik atau dalam tube dan disimpan ditempat yang sejuk atau dibawah suhu 30°C untuk mencegah kelembekan (Allen, 1998).

B. Gelling Agent

Gelling agent merupakan basis dari sediaan gel yang bersifat inert, aman dan tidak reaktif dengan komponen formula gel yang lain. Karakteristik *gelling agent* yang digunakan harus disesuaikan dengan jenis sediaan karena semakin tinggi konsentrasi *gelling agent* yang digunakan, semakin tinggi viskositas gel karena struktur gel semakin kuat (Zatz dan Kushla, 1996).

Menurut (Pustaka : *Dysperse System*, Vol. II, page 499-504), beberapa contoh *gelling agent* :

1. Gum Alami

Polisakarida dari alam yang mampu meningkatkan viskositas secara drastis pada sebuah larutan, bahkan dalam konsentrasi yang sedikit. Gum alam dalam industri makanan digunakan sebagai bahan pengental, pengemulsi dan penstabil.

Beberapa contoh gum alam:

1.1 Natrium Alginat. Polisakarida yang terdiri dari berbagai proporsi asam D-mannuronik dan asam L-guluronik yang diperoleh dari rumput laut coklat dalam bentuk garam monovalen dan divalen. Natrium alginat 1,5-2% digunakan sebagai lubrikan, dan 5-10% digunakan sebagai pembawa. Garam dapat ditambahkan untuk meningkatkan viskositas dan sebagian besar formulasi mengandung gliserol sebagai pendispersi. Tersedia dalam kelas beberapa sesuai dengan viskositas yang terstandarisasi yang merupakan kelebihan natrium alginat dibandingkan dengan tragakan

1.2 Karagenan. Hidrokoloid yang diekstrak dari beberapa alga merah yang merupakan suatu campuran tidak tetap dari natrium, kalium, amonium, kalsium, dan ester-ester magnesium sulfat dari polimer galaktosa, dan 3,6-anhidrogallaktosa. Jenis kopolimer utama ialah kappa, iota, dan lambda karagenan. Fraksi kappa dan iota membentuk gel yang reversibel terhadap pengaruh panas. Semua karagenan adalah anionik. Gel kappa yang cenderung getas, merupakan gel yang terkuat dengan keberadaan ion K. Gel iota bersifat elastis dan tetap jernih dengan keberadaan ion K.

1.3 Tragakan. Menurut NF, didefinisikan sebagai ekstrak gum kering dari *Astragalus gummifer* Labillardie, atau spesies Asia dari *Astragalus*. Material kompleks yang sebagian besar tersusun atas asam polisakarida yang terdiri dari kalsium, magnesium, dan kalium. Sisanya adalah polisakarida netral, tragakan. Gum ini mengembang di dalam air. Digunakan sebanyak 2-3% sebagai lubrikan, dan 5% sebagai pembawa. Tragakan kurang begitu populer karena mempunyai viskositas yang bervariasi.

1.4 Pektin. Polisakarida yang diekstrak dari kulit sebelah dalam buah citrus yang banyak digunakan dalam makanan. *Gelling agent* pektin ini untuk produk yang bersifat asam dan digunakan bersama gliserol sebagai pendispersi dan humektan. Gel yang dihasilkan harus disimpan dalam wadah yang tertutup rapat karena air dapat menguap secara cepat sehingga meningkatkan kemungkinan terjadinya proses sineresis. Gel terbentuk pada pH asam dalam larutan air yang mengandung kalsium dan kemungkinan zat lain yang berfungsi menghidrasi gum.

2. Derivat Selulosa

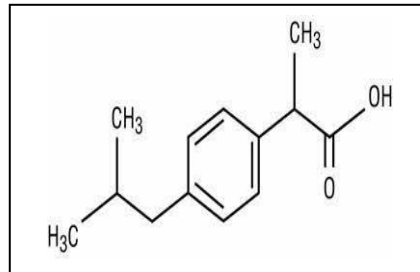
Selulosa murni tidak larut dalam air karena sifat kristalinitas yang tinggi. Substitusi dengan gugus hidroksi menurunkan kristalinitas dengan menurunkan pengaturan rantai polimer dan ikatan hidrogen antar rantai. Derivat selulosa yang sering digunakan adalah metil selulosa (MC), CMC-Na, HPMC, EHEC, HEC, dan HPC. HPMC merupakan derivat selulosa yang sering digunakan. HPMC dapat membentuk gel yang jernih dan memiliki viskositas yang stabil pada penyimpanan jangka panjang.

3. Polimer Sintetis

Karbomer merupakan gelling agent yang kuat, membentuk gel pada konsentrasi sekitar 0,5%. Polimer sintesis dalam media air yang diperdagangkan dalam bentuk asam bebasnya yaitu pertama-tama dibersihkan dulu, setelah udara yang terperangkap keluar semua, gel akan terbentuk dengan cara netralisasi dengan basa yang sesuai. Dalam sistem cair, basa anorganik seperti NaOH, KOH, dan NH₄OH sebaiknya ditambahkan. Golongan polimer sintetik contohnya polaxomer, polyvinyl alkohol dan karbopol. Karbopol merupakan salah satu pembentuk gel yang banyak digunakan karena dengan konsentrasi yang kecil dapat menghasilkan gel dengan viskositas yang tinggi.

C. Monografi Bahan

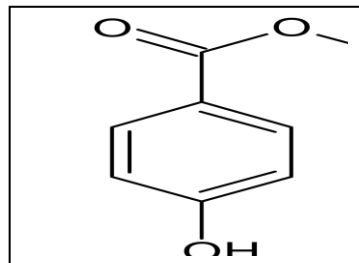
1. Ibuprofen



Gambar 1. Struktur Ibuprofen.

Rumus molekul $C_{13}H_{18}O_2$ berat molekul 206,28. Ibuprofen memiliki nama kimia 2-(4-isobutilfenil) asam propionat). Pemerriannya berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih, bau khas lemah. Kelarutan praktis tidak larut dalam udara, sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan dalam kloroform, sukar larut dalam etil asetat (Ditjen POM, 1995).

2. Nipagin (Metil paraben)

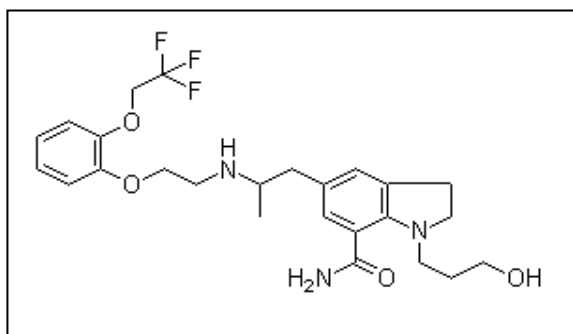


Gambar 2. Struktur Nipagin.

Metil paraben atau lebih dikenal dengan nama nipagin mempunyai berat molekul 152,15 dengan rumus molekul $C_8H_8O_3$. Pemerian hablur kecil, tidak berwarna atau serbuk hablur, putih, tidak berbau atau berbau khas lemah, mempunyai sedikit rasa terbakar. Bahan ini sukar larut dalam air, dalam benzen dan dalam karbon tetraklorida, mudah larut dalam etanol dan dalam eter. Khasiat

metil paraben adalah sebagai zat tambahan sekaligus pengawet sediaan (Depkes RI, 1995).

3. HPMC (Hidroksipropil metilselulosa)

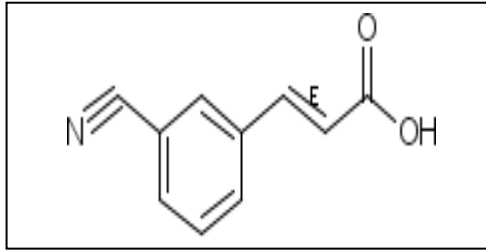


Gambar 3. Struktur HPMC.

Nama lain HPMC antara lain *hypromellose*, *methocel*, *hydroxypropil methylcellulose*, *metolose*, *pharmacoat*. Rumus kimia HPMC adalah $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{HPMC}$ juga digunakan sebagai zat pengemulsi, agen pensuspensi dan agen penstabilan di dalam sediaan salep dan gel. Konsentrasi yang biasa digunakan *gelling agent* adalah 2-20% (Rowe *et al*, 2006).

Sifat merekat dari HPMC apabila sediaan menggunakan bahan pelarut organik cenderung menjadi lebih kental dan merekat, terus meningkatnya konsentrasi juga menghasilkan sediaan yang lebih kental dan merekat. Daya larutnya yaitu dapat larut di dalam air dingin, membentuk satu larutan koloid merekat, pada kenyatannya tidak dapat larut di dalam kloroform, etanol (95%) dan eter. HPMC secara umum diakui sebagai bahan tidak beracun dan non iritasi, walaupun konsumsi oral berlebihan mungkin punya satu efek laksatif (Rowe *et al*, 2006).

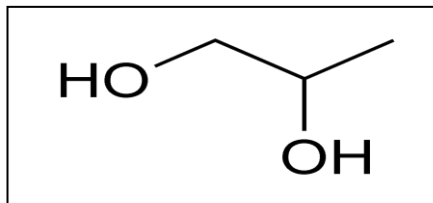
4. Karbopol (carbomer)



Gambar 4. Struktur karbopol.

Karbopol merupakan basis gel yang kuat, sehingga penggunaannya hanya sekitar 0,5-2,0 %. Karbopol merupakan serbuk halus, berwarna putih, bersifat asam dan higroskopis. Karbopol bersifat higroskopis pada temperatur yang berlebih dapat mengakibatkan kekentalannya menurun sehingga mengurangi stabilitas (Barel *et al* , 2009)

5. Propilenglikol

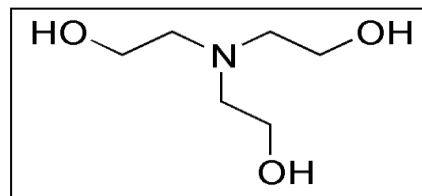


Gambar 5. Struktur Propilenglikol.

Propilenglikol memiliki rumus molekul $C_3H_7O_2$. Propilenglikol memiliki wujud berupa cairan kental, tidak bewarna jernih, rasa khas, tidak memiliki bau, dan menyerap air di udara dengan kelembapan tinggi. Bahan ini dapat bercampur dengan air, aseton, dan kloroform. Propilenglikol larut dalam eter dan dalam beberapa minyak esensial, namun tidak dapat bercampur dengan minyak lemak. Bahan ini harus disimpan dalam wadah tertutup rapat (Anonim, 2014). Propilen glikol pada umumnya digunakan sebagai pelarut sediaan topikal pada konsentrasi 5-80% (Wade & waller, 2011).

Propilenglikol memiliki berat molekul yang lebih kecil, viskositas yang lebih rendah dan kemampuan menguap yang lebih tinggi dibanding dengan gliserol. Propilen glikol merupakan bahan yang berfungsi sebagai *humectant*, pelarut, *plasticizer*. Fungsi lain propilenglikol adalah sebagai pengawet pada konsentrasi 15-30%, *hygroscopic agent*, *desinfektan*, *stabilizer* vitamin dan pelarut pengganti yang dapat campu dengan air (Rowe *et al*, 2006).

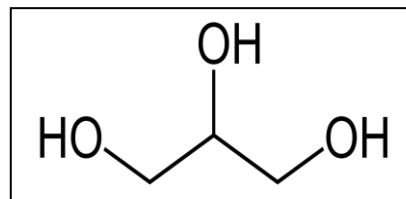
6. Trietanolamin (TEA)



Gambar 6. Struktur TEA.

Trietanolamin memiliki rumus molekul $C_6H_{15}NO_3$ dengan sinonim yaitu TEA, trolamin, *triethylolamine*, *trihydroxytriethylamine*, dan trolaminum. Bahan ini memiliki berat molekul 149, 19 g/mol. Bentuk sediaan gel, trietanolamin digunakan untuk penstabil karbomer (Rowe *et al*, 2006). Trietanolami merupakan campuran dari trietanolamina, dietanolamina, dan monoetilamin. Bahan ini berupa cairan kental, berwarna kuning sampai pucat, larut dal air, etanol, dan kloroform. Trietanolamin dapat bereaksi dengan asam mineral menjadi bentuk garam kristal dan ester dengan adanya asam lemak tinggi. Zat ini harus disimpan dalam wadah tertutup rapat karena dapat berubah warna menjadi coklat akibat dari adanya cahaya dan udara (Anonim, 2014).

7. Gliserin



Gambar 7. Struktur Gliserin.

Gliserin pada sediaan topikal dan kosmetik gliserin digunakan terutama sebagai humectan dan emolient (Rowe et al, 2003). Gliserin/ gliserol dapat campur dengan air, dan etanol (95%), praktis tidak larut dalam kloroform dalam eter, dan dalam minyak lemak (Anonim, 1985).

8. Tragakan

Tragakan menghasilkan mucilago yang kurang lengket dibanding dengan akasia, karena itu lebih sesuai untuk penggunaan obat luar, seperti : jelly, lotion, pasta, krim. Tragakan yang tidak larut terhidratasi agal lambat oleh karena itu lebih baik jika didiamkan dahulu selama beberapa hari sebelum digunakan untuk meningkatkan viskositasnya (Drutama, 2012).

Kelarutan dari tragakan yaitu agak sukar larut dalam air, tetapi mengembang menjadi massa yang homogen, lengket dan seperti gelatin. Tragakan dikocok dengan berlebih, massa ini akan membentuk campuran yang seragam, tetapi jika didiamkan satu atau dua hari akan terjadi pemisahan yang akan memberikan bagian yang terlarut pada lapisan supernatan. Tragakan praktis tidak larut dalam alkohol (Drutama, 2012).

Tragakan bukan produk standar. Tragakan menggunakan air pada konsentrasi < 2% akan membentuk lendir dengan viskositas struktur, konsentrasi 2-

2,5 % menyebabkan pembentuk gel plastis yang dapat disebar. Sediaan dalam air kandungan tragakan > 5% berbentuk gel yang elastis (Voight, 1994).

D. Landasan Teori

Ibuprofen merupakan salah satu *Non Steroid Anti Inflammatory Drug* (NSAID) turunan asam propionat yang mempunyai aktifitas antiinflamasi, analgesik, dan antipiretik. Ibuprofen digunakan untuk pengobatan nyeri dan inflamasi pada penyakit reumatik dan *juvenile idiopathic arthritis* (BNF, 2009). Ibuprofen dalam penggunaan oral dapat menyebabkan kerusakan mukosa lambung yang dapat menyebabkan ulserasi dan pendarahan, oleh karena itu perlu dilakukan pengembangan bentuk sediaan topikal ibuprofen untuk meminimalkan efek samping gastrointestinal ibuprofen pada pemberian peroral (Lakshmi *et al*, 2001).

Dari penelitian Fujiastuti Treacya, 2015, yang berjudul Sifat Fisik Daya Iritasi Gel Ekstrak Etanol Herba Pegagan (*Centella asiatica* L). Penelitian tersebut formula I menggunakan HPMC dan formula III menggunakan karbopol. Hasil yang didapat HPMC memiliki viskositas paling kecil, daya sebar paling besar dan daya lekat cepat, sedangkan karbopol viskositas lebih tinggi, daya sebar kecil dan daya lekat lama.

Dari penelitian yang dilakukan Maulina Lena, 2015, yang berjudul Formulasi Gel Ekstrak Etanol Kulit Buah Manggis (*Garcinia mangostana* L.).

Penelitian ini menggunakan variasi *gelling agent* formula I karbopol sedangkan formula III tragakan dari hasil yang didapat karbopol memiliki viskositas tinggi, daya sebar kecil dan daya lekat paling lama sedangkan tragakan viskositas rendah, daya sebar besar dan daya lekat lebih cepat.

Pembuatan gel banyak yang menggunakan *gelling agent* karbopol karena salah pembentuk gel dengan konsentrasi yang kecil dapat menghasilkan viskositas yang tinggi.

E. Hipotesis

1. Variasi *gelling agent* HPMC, karbopol dan tragakan yang paling berpengaruh terhadap peningkatan viskositas, daya lekat dan penurunnya daya sebar adalah *gelling agent* karbopol.
2. Formula gel ibuprofen dengan *gelling agent* HPMC adalah formula yang mempunyai mutu fisik yang paling baik.