

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Natrium Diklofenak

1. Uraian Bahan

Nama lain dari natrium diklofenak adalah *Natrium[o-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetaat* [15307-79-6] dengan rumus molekul $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ dan memiliki bobot molekul 318,13. Natrium diklofenak mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerianaannya berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih higroskopik. Melebur pada suhu 284° . Kelarutannya mudah larut dalam metanol, larut dalam etanol, agak sukar larut dalam air, praktis tidak larut dalam kloroform dan eter. (FI Edisi V, 2014)

2. Farmakologi Natrium Diklofenak

Diklofenak adalah derivat sederhana dari *phenylacetic acid* (asam fenilasetat) yang menyerupai *flurbiprofen* dan *meclofenamate*. Obat ini penghambat penghambat *cyclooxygenase* yang relative nonselektif dan kuat, yang juga mempengaruhi bioavailabilitas *arachidonic acid*. Obat ini memiliki sifat-sifat antiinflamasi, analgesik dan antipiretik yang biasa. Obat-obat ini dapat diserap sesudah pemberian secara oral, tetapi bioavailabilitas sistemiknya hanya antara 30-70% karena metabolisme lintas pertama. Obat ini memiliki waktu paruh 1-2 jam. Efek yang tidak diinginkan terjadi pada kira-kira 20% dari pasien meliputi gastointestinal, pendarahan gastrointestinal yang terselubung dan timbulnya ulserasi lambung, sekalipun timbulnya ulkus lebih jarang terjadi daripada beberapa AINS lainnya. (Katzung, B. 1997)

Diklofenak mempunyai aktivitas analgesik, antipiretik dan antiinflamasi. Diklofenak dapat menurunkan konsentrasi intraseluler asam amino bebas dalam leukosit, kemungkinan dengan mengganggu pelepasannya. Selektivitas diklofenak terhadap COX-2 menyerupai selekoksib. Studi pengamatan telah dilakukan untuk mengetahui kemungkinan resiko kardiovaskular akibat penggunaan terapi diklofenak secara terus menerus. (Brunton, L. 2010)

Diklofenak diabsorpsi cepat, terikat kuat dengan protein, dan waktu paruhnya pendek. Obat ini mengalami efek lintas pertama yang besar, hanya sekitar 50% diklofenak tersedia secara sistemik. Diklofenak terakumulasi dalam cairan sinoval sesudah pemberian oral. Hal ini

menjelaskan mengapa durasi efek teraupetiknya lebih lama dibanding waktu paruh plasma. Diklofenak di metabolisme dihati oleh sejumlah subfamili CYP2C menjadi 4-hidroksidiklofenak, suatu metabolit utama, dan bentuk terhidroksilasi lainnya, sesudah mengalami glukoronidasi dan sulfasi, metabolitnya diekresikan dalam urin (65%) dan empedu (35%). (Brunton, L. 2010)

B. Analgesik

Analgesik merupakan obat yang dipakai untuk meminimalisir atau menghilangkan rasa sakit serta obat yang digunakan untuk penghilang rasa nyeri tanpa disertai dengan perubahan kesadaran. (Sulistiawati *et al.*, 2024) Golongan obat analgesik dibagi menjadi 2 golongan yakni golongan analgesik opioid atau narkotik dan analgesik non narkotik. (Sulistiawati *et al.*, 2024)

Untuk golongan analgesik opioid atau narkotik memiliki ciri dan sifat seperti opium atau morfin, untuk golongan ini digunakan untuk meredakan atau menghilangkan rasa nyeri seperti pada kondisi fraktur dan kanker. Contoh dari golongan analgesik opioid atau narkotik antara lain : Metadon, Fentanil, Kodein. (Sulistiawati *et al.*, 2024)

Sedangkan analgesik non narkotik atau biasa disebut analgesik perifer yang memiliki mekanisme tidak bekerja secara sentral. Obat-obat analgesik non narkotik mampu menghilangkan atau menurunkan rasa sakit tanpa mempengaruhi pada sistem susunan sistem syaraf pusat atau bahkan hingga efek untuk menurunkan kesadaran. Analgesik non narkotik juga tidak menyebabkan efek adiksi pada tingkat penggunaan. Contohnya antara lain : paracetamol, salisilat (asetosal, salisilamida, dan benorilat), penghambat protaglandin (NSAID) ibuprofen, derivat-derivat antranilat (mefena-milat, asam niflumet glafenin, floktafenin), derivat-derivat pirazolon (aminofenazon, isoprofil penazon, isoprofilaminofenazon), lainnya benzidamin. (Sulistiawati *et al.*, 2024)

C. Anti Inflamasi

Inflamasi merupakan reaksi yang dialami oleh tubuh secara alami terhadap respons cedera pada jaringan yang disebabkan oleh berbagai trauma fisik, zat kimia yang berbahaya, atau mikroorganisme. (Setyarini, 2018) Antiinflamasi merupakan suatu usaha tubuh untuk menonaktifkan atau menghancurkan patogen yang menyerang, menghilangkan zat iritan serta perbaikan dalam penyembuhan jaringan. (Setyarini, 2018)

Proses inflamasi merupakan mekanisme dimana tubuh membentuk pertahanan untuk menetralkan dan menghilangkan agen berbahaya di area cedera dan mempersiapkan kondisi pemulihan jaringan, saat terjadinya inflamasi dan terjadinya reaksi vaskuler yang mana cairan, elemen darah, sel darah putih dan mediator kimia jadi satu pada tempat cedera atau infeksi serta berbagai mediator kimia dilepaskan selama proses tersebut. (Setyarini, 2018)

Inflamasi dibagi menjadi 3 fase utama : inflamasi akut, respon imun, dan inflamasi kronis. (Setyarini, 2018) Inflamasi akut adalah respon awal yang diterima saat terjadinya cedera jaringan melalui media munculnya *autocoid* dan diawali dengan pembentukan respon imun. (Setyarini, 2018) Respon imun dapat terjadi ketika sel yang memiliki kemampuan untuk menimbulkan kekebalan diaktifkan untuk merespons organisme asing atau substansi antigenik yang terlepas saat proses inflamasi akut dan kronis. (Setyarini, 2018) Sebaliknya dampak dari respon imun juga bisa bersifat kronis tanpa adanya proses penyelesaian dari cedera yang mendasar. Inflamasi kronis melibatkan pelepasan sejumlah mediator yang tidak terlibat secara signifikan dalam respon inflamasi akut. (Setyarini, 2018)

Lima tanda-tanda radang yang paling utama :

1. Warna kemerahan (*rubor*)

Jaringan yang mengalami proses radang akut biasanya terlihat merah, seperti kulit yang terbakar matahari, selulitis karena infeksi bakteri, dan konjuktivitis akut. Warna merah disebabkan oleh meluasnya pembuluh darah kecil di area yang terkena kerusakan. (Setyarini, 2018)

2. Panas (*kolor*)

Suhu yang meningkat akan terlihat pada bagian perifer atau tepi seperti pada kulit. Hal ini disebabkan karena aliran darah yang meningkat pada daerah tersebut, yang menyebabkan pelebaran pembuluh darah dan membawa darah yang lebih hangat ke area tersebut. Mediator kimiawi dapat menyebabkan demam sistemik, sementara proses peradangan juga ikut berkontribusi pada peningkatan temperature lokal. (Setyarini, 2018)

3. Pembengkakan (*tumor*)

Pembengkakan merupakan hasil adanya edema yang terjadi dengan terkumpulnya cairan dalam rongga ekstra vaskuler yang

merupakan bagian dan cairan eksudat serta berjumlah sedikit pada kelompok sel radang yang masuk dalam darah. (Setyarini, 2018)

4. Rasa sakit (dolor)

Pada radang akut, rasa sakit merupakan suatu gejala yang sering dirasakan penderita. Nyeri disebabkan oleh regangan atau perubahan bentuk jaringan akibat dari edema dan terutama karena tekanan pada rongga abses. Prostaglandin dan serotonin berperan aktif dalam menimbulkan rasa sakit. (Setyarini, 2018)

5. Hilangnya Fungsi (*fungsiolaesa*)

Akibat dari suatu radang adalah hilangnya fungsi. Apabila gerakan yang terjadi pada area radang, baik dilakukan dengan sengaja maupun secara refleks atau tidak sengaja maka akan mengalami hambatan rasa sakit. Inflamasi yang hebat baik secara fisik dapat menyebabkan berkurangnya gerakan pada jaringan. (Setyarini, 2018)

D. Gel

Gel adalah sediaan semisolid atau kental dengan sifat-sifat tertentu dari gel, yang dibuat dengan cara mencampurkan ekstrak dari obat gubal dengan basis yang sesuai. (Agoes. G, 2009) Gel yang murni memiliki karakteristik yang transparan serta jernih atau opalesan. Transparan ini disebabkan karena sesuai komponen dalam gel terdispersi dalam bentuk koloid, sifat transparan ini merupakan ciri yang spesifik dari sediaan gel. (Ismail, 2013) Gel dapat dikelompokkan ke dalam bentuk gel yang larut dalam air dan gel yang berlemak atau sesuai dengan karakteristik basis yang digunakan. (Agoes. G, 2009)

Menurut Ansel, H, C *et al* (1999) dalam buku *Pharmaceutical Dosage Forms And Drug Delivery Systems*, gel adalah sistem semipadat yang terdiri dari dispersi molekul kecil atau besar dalam pembawa cair berair yang menjadi seperti jeli melalui penambahan zat pembentuk gel.

Menurut Farmakope Indonesia Edisi V (2014) gel kadang-kadang disebut dengan jeli merupakan sistem semipadat dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil aatau molekul organik yang besar, terpenetrasi oleh suatu cairan

Zat-zat yang dapat membentuk sediaan gel dapat digunakan sebagai pengikat dalam granulasi, koloid pelindung dalam suspensi, pengental untuk sediaan oral serta sebagai basis yang digunakan pada sediaan suppositoria. (Rahayu, 2022)

Gel juga digolongkan dalam 2 fase, yakni sistem 2 fase ketika ukuran partikel dari fase terdispersi relatif besar maka masa gel kadang-kadang dinyatakan sebagai magma yang dapat berupa tiksotropik. Sedangkan gel sistem 1 fase yakni terdiri dari makromolekul organik yang tersebar sama dalam suatu cairan sehingga tidak terlihat adanya ikatan antara molekul besar yang larut dalam cairan. (FI Edisi V, 2014)

Bahan-bahan yang digunakan untuk pembentuk gel antara lain : makromolekul sintetis seperti karbomer 934, turunan selulosa seperti karboksimetilselulosa atau hidroksipropilmetil-selulosa, dan gom alam serta tragakan. (Ansel, H, C *et al*, 1999)

Dasar gel yang umum digunakan yakni dasar gel hidrofobik dan dasar gel hidrofilik antara lain :

1. Dasar Gel Hidrofobik

Dasar gel yang terdiri dari partikel anorganik, bila dicampurkan ke dalam fase pendispersinya memberikan interaksi yang sedikit antara kedua fase. Beda halnya dengan bahan hidrofilik yang secara langsung menyebar, tetapi harus dirangsang dengan pelaksanaan yang khusus. (Rahayu, 2022)

2. Dasar Gel Hidrofilik

Dasar gel ini umumnya terdiri dari molekul organik yang memiliki ukuran besar serta dapat larut dan tercampur dengan molekul fase pendispersi. Hidrofilik berarti suka dengan pelarut. Sistem koloid hidrofilik mudah dibuat sediaan gel serta memiliki kestabilan yang lebih besar. Gel hidrofilik mengandung komponen pengembang, air, humektan serta preservatif. (Rahayu, 2022)

3. Jenis-jenis gel

3.1 Hidrogel. Sistem dari hidrogel yakni suatu gel yang mempunyai sifat hidrofilik serta mengandung kadar air 85-95% atau campuran dari air-alkohol serta dengan bahan membentuk gel (*gelling agent*). Bahan-bahan pembentuk gel umumnya berupa bahan yang polimer antara lain: asam poliakrilat (carbopol), natrium karboksimetilselulosa (Na CMC), atau turunan selulosa non ionik. Jenis gel hidrogel juga memerlukan pengawet. (Ismail, 2013)

Efek dari penggunaan hidrogel yakni memberikan sensasi yang mendinginkan melalui penguapan pelarut. Penggunaannya juga mudah dan memiliki efek yang melembabkan, tetapi jika penggunaan jangka panjang akan mengering dan meninggalkan bekas lapisan film tipis pada permukaan kulit. (Ismail, 2013)

3.2 Lipogel. Lipogel atau biasa disebut *oleogel* diperoleh melalui penambahan pengental yang sesuai serta larut dalam basis minyak atau cairan lemak. Menggunakan silika koloidal untuk membentuk tipe lipogel yang luar biasa dengan basis silikon. (Ismail, 2013)

Selain itu gel dapat diklarifikasikan berdasarkan sifat khas gel, yaitu :

a. Swelling

Merupakan suatu kemampuan gel yang dapat mengembang. Karena pada komponen pembentuk gel mampu mengabsorbisi larutan sehingga bisa meningkatkan volume. Pelarut bisa berhubungan dengan gel karena adanya penetrasi yang masuk ke dalam gel. Ikatan silang yang terdapat pada polimer dalam matriks berakibat gel akan mengembang kurang sempurna. Serta pengadukan yang terlalu cepat dan kuat dalam proses pengembangan juga merusak sktruktur polimer, sehingga gel yang dihasilkan mengandung gelembung udara. Sebaliknya jika pengadukan yang terlalu rendah dan lambat akan terbentuk flokulasi pada sediaan gel. (Herrmann & Bucksch, 2014)

b. Sinersis

Merupakan suatu proses yang terjadi akibat kontraksi dalam massa gel, hal ini berakibat cairan yang terperangkap di dalam gel keluar serta menimbulkan gumpalan dipermukaan gel. Tekanan elastik yang timbul saat proses pembentukan gel juga disebabkan oleh kontraksi yang berikatan dengan fase relaksasi. Maka dari tekanan ini akan memperoleh hasil gel yang kaku. Beberapa faktor yang menyebabkan sineresis bisa memicu dalam pembentukan gel antara lain : pH (keasaman atau kebasaan yang tinggi), faktor mekanik (pengadukan dan tekanan), suhu (temperatur yang tinggi menyebabkan denaturasi sehingga keluar cairan), garam (kandungan garam yang tinggi mengakibatkan percepatan sineresis). (Herrmann & Bucksch, 2014)

4. Keuntungan Sediaan Gel

Keuntungan dari sediaan gel terdiri dari beberapa antara lain adalah memiliki kemampuan menyebar dengan baik pada kulit, memberikan sensasi yang dingin melalui penguapan lambat dari kulit, tidak ada penghambat fungsi rambut secara fisiologis, mudah dicuci dengan air dan pelepasan obat dengan baik. (Voight, 1994)

Kadar air yang tinggi pada sediaan gel dapat mengakibatkan timbulnya suatu kontaminasi dari mikroba, maka untuk menghindari hal tersebut ditambahkan suatu pengawet. Upaya menjaga stabilitas dari segi mikroba disamping menggunakan pengawet seperti dalam balsam, khusus untuk sediaan gel ini memakai pengawet metil paraben dan propil paraben yang merupakan jenis pengawet yang cocok untuk basis gel. Upaya lain untuk mencegah penguapan yakni dengan menghindari dari pengeringan. Oleh sebab itu maka untuk penyimpanan sediaan gel lebih baik menggunakan tube. Serta memasukan gel kedalam botol meski dengan tertutup baik tidak menjamin perlindungan yang maksimal. (Voight, 1994)

5. Kerugian Sediaan Gel

Sediaan gel harus menggunakan zat aktif terutama larut dalam air, sehingga dibutuhkan suatu bahan untuk meningkatkan kelarutan seperti sufraktan. Hal ini menyebabkan agar gel tetap jernih pada kondisi serta berbagai temperatur yang berbeda. Tetapi gel akan mudah hilang jika terkena keringatan ataupun jika dicuci dengan air, maka dari hal tersebut kandungan surfaktannya pun tinggi, efek dari kandungan sufraktan yang tinggi akan menyebabkan iritasi serta harga lebih mahal. (Herrmann & Bucksch, 2014)

6. Syarat – Syarat Sediaan Gel

Gel yang baik harus memenuhi persyaratan antara lain homogen, homogen dalam arti bahan obat serta dasar atau basis gel mudah larut dan terdispersi dalam air atau pelarut yang cocok untuk menjamin homogenitas sehingga dosis akan sesuai dengan terapi yang diharapkan. (Voigt, 1994)

Bahan-bahan dasar harus cocok dengan zat aktif. Bila dilihat dari segi fisika dan kimia dasar gel yang digunakan harus cocok dengan bahan obat sehingga efek terapinya mudah dicapai. (Voigt, 1994)

Gel yang baik harus stabil dari berbagai pengaruh baik dari kelembapan serta suhu selama penggunaan dan penyimpanan. Sediaan gel memiliki arti sebagai sediaan yang mengandung air atau pelarut lain yang mudah menguap seperti etanol. Maka saat proses penyimpanan kemungkinan besar akan terjadi penguapan yang menjadikan sediaan gel lebih padat bahkan kering (*xerogel*). Pencegahan yang dilakukan dari hal tersebut yakni dengan menyimpan sediaan gel dalam wadah yang memiliki mulut lebar serta tutup yang rapat dan ditempatkan di suhu sejuk. (Voigt, 1994)

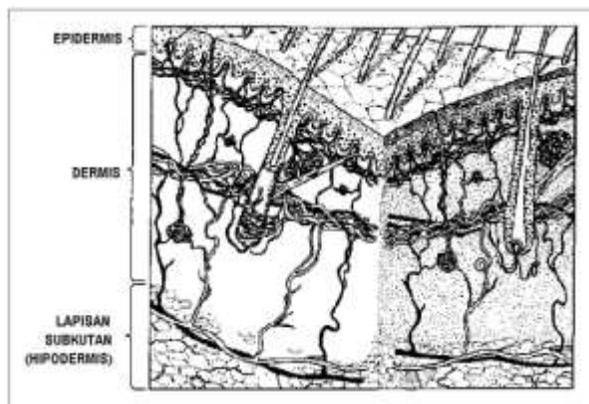
7. Produksi dan Penyimpanan Gel

Produksi serta penyimpanan gel harus sesuai dengan persyaratan sebagai berikut :

- a. Pemilihan basis gel paling utama harus tergantung dari sifat penting obat gubal. Basis dalam larutan air terdiri atas air, gliserin atau propilen glikol, dan turunan dari selulosa, karbopol, alginat, tragakanta, gelatin atau pati. Basis lemak terdiri dari paraffin cair, polioksietilen atau minyak lemak, silikon koloidal, dan sabun aluminium atau sabun seng. Jika perlu bisa ditambahkan aditif seperti agen higroskopik, pengawet, antioksidan atau peningkat penetrasi kulit. (Agoes. G, 2009)
- b. Gel harus memiliki penampilan sama, tipis serta licin, tetap seperti gelas, serta tidak bisa mengering atau mencair pada suhu normal. (Agoes. G, 2009)
- c. Persyaratan yang paling umum pada gel yakni menentukan pH. (Agoes. G, 2009)
- d. Tidak boleh berinteraksi secara fisikokimia antara basis dengan obat. (Agoes. G, 2009)
- e. Kecuali dinyatakan lain, gel penyimpanannya dalam wadah tertutup baik, serta terlindungi dari pengaruh cahaya. (Agoes. G, 2009)

E. Kulit

Kulit terdiri dari 2 lapisan utama yaitu epidermis dan dermis. Epidermis merupakan suatu jaringan epitel yang berasal dari ectoderm, sedangkan dermis berupa jaringan ikat setengah padat yang berasal dari mesoderm. Dibawah lapisan dermis ditemukan selapis jaringan ikat longgar yakni hipodermis yang merupakan tempat berkumpulnya lemak. (Kalangi, 2014)



Gambar 1. Struktur Kulit. (Kalangi, 2014)

Dalam lapisan epidermis terdiri dari 5 lapisan antara lain : *stratum basal* (lapis basal, lapis benih) yang terletak paling dalam dan terdiri atas satu lapis sel yang tersusun secara berderet diatas membran basal dan melekat pada dermis dibawahnya, *stratum spinosum* (lapis taju) lapisan ini terdiri atas beberapa lapis sel yang besar-besar dan berbentuk polygonal dengan inti yang lonjong, *stratum granulosum* (lapis berbutir) lapisan ini terdiri atas 2-4 lapis sel gepeng yang mengandung banyak granula basofilik yang disebut granula keratohialin, *stratum lissidum* (lapis bening) lapisan ini dibentuk oleh 2-3 lapisan sel gepeng yang tembus cahaya, agak eosinofilik, dan *stratum korneum* (lapis tanduk) lapisan ini terdiri banyak lapisan-lapisan sel mati, pipih dan tidak memiliki inti serta sitoplasmanya digantikan oleh keratin. (Kalangi, 2014)

Dalam lapisan dermis terdiri atas *stratum papilaris* yang tersusun lebih longgar dan ditandai dengan adanya papila dermis yang memiliki jumlah variasi antara lain 50-250/mm², biasanya berjumlah lebih banyak ditelapak kaki. Sedangkan *stratum retikularis* merupakan lapisan yang lebih tebal serta lebih dalam yang menyatu dengan hipodermis atau fascia superfisialis dibawahnya yaitu jaringan ikat longgar yang banyak mengandung sel lemak. (Kalangi, 2014)

Mungkin obat dalam menembus kulit yang utuh setelah pemakaian topikal melalui dinding folikel rambut, kelenjar keringat atau kelenjar lemak atau antara sel-sel tanduk. (Ansel, H, C. 1989)

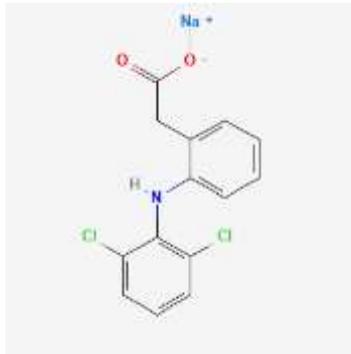
Jika kulit sehat maka cara yang paling utama untuk penetrasi obat umumnya melalui lapisan epidermis, hal ini lebih baik jika melalui folikel rambut atau kelenjar keringat, karena luas permukaan yang terakhir lebih kecil jika dibandingkan area kulit yang tidak mengandung elemen anatomi yang lengkap. (Ansel, H, C. 1989)

Penetrasi lapisan dapat terjadi dengan cara difusi melalui :

1. Penetrasi transeluler (menyebrangi sel);
2. Penetrasi interseluler (antarsel);
3. Penetrasi transappendageal (melalui folikel rambut, keringat, jaringan lemak). (Ansel, H, C. 1989)

F. Monografi Bahan

1. Natrium Diklofenak



Gambar 2. Struktur Natrium Diklofenak (PubChem, 2024)

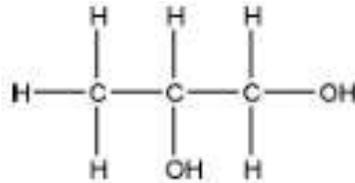
Nama lain dari natrium diklofenak yaitu *Natrium[o-(2,6-dikloroanilino)fenil]asetat* [15307-79-6] dengan rumus struktur dan $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ memiliki bobot molekul (BM) 318,13. (FI Edisi V, 2014) Diklofenak natrium mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $C_{14}H_{10}Cl_2NNaO_2$ yang dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. (FI Edisi V, 2014) Pemerian dari natrium diklofenak yakni serbuk hablur; putih hingga hampir putih; higroskopik. Melebur pada suhu 284° . (FI Edisi V, 2014) Dengan kelarutan yakni mudah larut dalam methanol; larut dalam etanol; agak sukar larut dalam air; praktis tidak larut dalam kloroform dan dalam eter. (FI Edisi V, 2014)

2. HPMC (*Hidroxypropyl Methylcellulose*)

Nama lain dari HPMC antara lain : Selulosa, 2-hidroksietil metil ester; MHEC Kuminal; HEMC; hidroksietil metil selulosa; hymetellose; MHEC; metilhidroksietil selulosa; Tylopur MH; Tylopur MHB; Tylose MB; Tylose MH; Tylose MHB. (Rowe *et al*, 2006) Rumus kimia HPMC adalah $CH_3CH(OH)CH_2$. (Rowe *et al*, 2006) Pemerian dari HPMC yakni bubuk atau butiran berwarna putih, putih kekuningan atau putih keabuan, higroskopis setelah dikeringkan. (Rowe *et al*, 2006)

Kegunaan dari HPMC antara lain : Agen pelapis, agen pensuspensi, pengikat tablet, penebalan agen, zat penambah viskositas. (Rowe *et al*, 2006). Hidroksietilmetil selulosa digunakan sebagai eksipien secara luas berbagai produk farmasi, termasuk tablet oral dan suspensi dan sediaan gel topikal. (Rowe *et al*, 2006) Memiliki kemiripan sifat dengan metil selulosa, tetapi gugus hidroksietil membuatnya lebih mudah larut dalam air dan larutannya lebih banyak toleran terhadap garam dan memiliki suhu koagulasi yang lebih tinggi. (Rowe *et al*, 2006)

3. Propilen Glikol



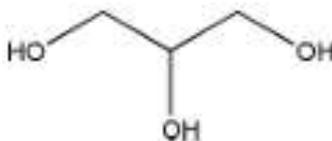
Gambar 3. Struktur Propilen Glikol (Rowe *et al*, 2006)

Propilen glikol memiliki rumus kimia $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ dengan nama lain 1,2-Propanadiol [57-55-6] $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$ dan memiliki berat molekul sebesar 76,09. Propilen glikol mengandung tidak kurang dari 99,5% $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_2$. (FI Edisi V, 2014) Pemerian propilen glikol yakni berupa cairan kental, jernih, tidak berwarna, rasa khas, praktis tidak berbau, menyerap air pada udara lembab. (FI Edisi V, 2014) Kelarutan propilen glikol yakni dapat bercampur dengan air, dengan aseton, dan dengan kloroform, larut dalam eter dan dalam beberapa minyak esensial, serta tidak dapat bercampur dengan minyak lemak. (FI Edisi V, 2014)

Propilen glikol digunakan untuk pengawet antimikroba, desinfektan, humektan, bahan pemlastis, pelarut, penstabil untuk vitamin, serta pelarut yang dapat larut dalam air. (Rowe *et al*, 2006)

Dalam sediaan industri kosmetik dan makanan propilen glikol digunakan sebagai zat pembawa serta mengemulsi sebagai media untuk penyimpanan rasa, karena memiliki volatilitas yang lebih rendah dibandingkan dengan etanol, propilen glikol membantu menghasilkan rasa yang lebih konsisten. (Rowe *et al*, 2006)

4. Gliserin

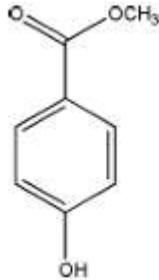


Gambar 4. Struktur Gliserin (Rowe *et al*, 2006)

Gliserin memiliki nama lain yaitu glycerin serta *Gliserol* [56-81-5] $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$ dengan bobot molekul 92,09. (FI Edisi V, 2014) Gliserin mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_3\text{H}_8\text{O}_3$. (FI Edisi V, 2014) Pemerian dari gliserin yakni cairan, jernih seperti sirup, tidak berwarna, rasa manis, hanya boleh berbau khas lemah (tajam atau tidak enak), higroskopik, netral terhadap lakmus. (FI Edisi V, 2014) Sedangkan kelarutan dari gliserin yaitu dapat bercampur dengan air dan etanol, tidak larut dalam kloroform, dalam eter, dan dalam minyak lemak serta dalam minyak menguap. (FI Edisi V, 2014)

Gliserin digunakan sebagai pengawet antimikroba, zat pelembut, humektan, bahan pematat, pelarut, pemanis, serta agen pengatur tonisitas. (Rowe *et al*, 2006) Dalam formulasi farmasi topikal dan kosmetik gliserin dapat digunakan oleh banyak orang dikarenakan dari sifatnya yakni sebagai humektan dan emolien. (Rowe *et al*, 2006)

5. Nipagin (Methyl Paraben)



Gambar 5. Struktur Nipagin (Rowe *et al*, 2006)

Nipagin memiliki nama lain yakni methylis parabenum dan metil paraben. (FI Edisi III, 1979) Nipagin memiliki rumus kimia $C_8H_8O_3$ serta memiliki bobot molekul sebesar 152,15. (FI Edisi III, 1979) Pemerian dari nipagin yaitu serbuk hablur halus, putih, hampir tidak berbau, tidak mempunyai rasa, dan agar membakar dikulit serta diikuti rasa tebal. (FI Edisi III, 1979) Kelarutan dari nipagin yaitu larut dalam 500 bagian air, dalam 20 bagian air mendidih, dalam 3,5 bagian etanol (95%) dalam 3 bagian aseton, mudah larut dalam eter dan dalam larutan alkali hidroksida, larut dalam 60 bagian gliserol panas, dan dalam 40 bagian minyak lemak nabati panas, jika didinginkan larutan akan tetap jernih. (FI Edisi III, 1979)

Dalam kosmetik, produk makanan, dan formulasi farmasi, methyl paraben (nipagin) bisa digunakan sendiri ataupun dengan gabungan paraben yang lain atau agen antimikroba yang lain. (Rowe *et al*, 2006) Di industri kosmetik, methyl paraben (nipagin) merupakan suatu pengawet yang paling sering dan umum digunakan. (Rowe *et al*, 2006) Karena memiliki keefektifan dalam rentang pH yang luar sehingga memiliki spektrum aktivitas anti mikroba yang luas dan efektif untuk melawan ragi dan jamur dalam sediaan. (Rowe *et al*, 2006)

6. Aquadest

Aquadest atau biasa disebut air murni atau *Purified Water* merupakan air yang memenuhi persyaratan air minum, yang dimurnikan dengan cara destilasi, penukar ion, osmosis balik atau proses lain yang sesuai. (FI Edisi III, 1979) Aquadest tidak mengandung zat tambahan lain. (FI Edisi III, 1979) Aquadest memiliki rumus kimia H_2O serta

memiliki bobot molekul 18,02. (FI Edisi III, 1979) Pemerian dari aquadest atau air murni yaitu berupa cairan jernih, tidak berwarna, serta tidak berbau. (FI Edisi III, 1979)

Aquadest merupakan suatu pelarut yang sifatnya universal, serta tidak mengubah pH oleh larutan karena sifatnya yang netral. (S *et al.*, 2012)

G. Landasan Teori

Diklofenak adalah derivat sederhana dari *phenylacetic acid* (asam fenilasetat) yang menyerupai *flurbiprofen* dan *meclofenamate*. Obat ini penghambat *cyxlooxygenase* yang relative nonselektif dan kuat, yang juga mempengaruhi bioavailabilitas *arachidonic acid*. Obat ini memiliki sifat-sifat antiinflamasi, analgesik dan antipiretik yang biasa. Obat-obat ini dapat diserap sesudah pemberian secara oral, tetapi bioavailabilitas sistemiknya hanya antara 30-70% karena metabolisme lintas pertama. Obat ini memiliki waktu paruh 1-2 jam. Efek yang tidak diinginkan terjadi pada kira-kira 20% dari pasien meliputi gastrointestinal, pendarahan gastrointestinal yang terselubung dan timbulnya ulserasi lambung, sekalipun timbulnya ulkus lebih jarang terjadi daripada beberapa AINS lainnya. (Katzung, B. 1997)

Natrium diklofenak memiliki mekanisme kerja sebagai analgesik dan antiinflamasi. Untuk analgesik dari natrium diklofenak masuk kedalam golongan analgesik non narkotik atau biasa disebut analgesik perifer yang memiliki mekanisme tidak bekerja secara sentral. Obat-obat analgesik non narkotik mampu menghilangkan atau menurunkan rasa sakit tanpa mempengaruhi pada sistem susunan sistem syaraf pusat atau bahkan hingga efek untuk menurunkan kesadaran. Analgesik non narkotik juga tidak menyebabkan efek adiksi pada tingkat penggunaan. (Sulistiawati *et al.*, 2024)

Alasan dibuatnya sediaan gel pada penelitian ini jika dibandingkan dengan sediaan lain karena gel memiliki kemampuan menyebar dengan baik pada kulit, memberikan sensasi yang dingin melalui penguapan lambat dari kulit, tidak ada penghambat fungsi rambat secara fisiologis, mudah dicuci dengan air dan pelepasan obat dengan baik (Voight, 1994)

Gel menurut Farmakope Indonesia Edisi V (2014) gel kadang-kadang disebut dengan jeli merupakan sistem semipadat dari suspensi yang dibuat dari partikel anorganik yang kecil atau molekul organik yang

besar, terpenetrasi oleh suatu cairan. Gel yang murni memiliki karakteristik yang transparan serta jernih atau opalesan. Transparan ini disebabkan karena semua komponen dalam gel terdispersi dalam bentuk koloid, sifat transparan ini merupakan ciri yang spesifik dari sediaan gel. (Ismail, 2013)

Hidroxypropyl Methylcellulose (HPMC) sebagai agen pengental atau *gelling agent* yang memiliki keunggulan kestabilan fisik yang lebih optimal dibandingkan dengan carbomer. (Hasriyani *et al.*, 2022) Konsentrasi HPMC yang digunakan sebagai *gelling agent* pada konsentrasi 2-5%. (Eryani *et al.*, 2023) HPMC memiliki daya sebar yang luas serta kecepatan pelepasan obat yang bagus. (Aeyni *et al.*, 2015) Memiliki efek yang mendinginkan, mudah dicuci dengan air, dan HPMC memiliki kestabilan fisik yang paling optimal jika dibandingkan dengan karbopol atau carbomer. (Wahyuddin Jumardin *et al.*, 2023)

Obat memprenetasikan pada kulit setelah pemakaian topikal yakni melalui dinding folikel rambut, kelenjar keringat atau kelenjar lemak atau antara sel-sel tanduk. (Ansel, H, C. 1989) Sebenarnya bahan obat yang dipakai mudah masuk kulit yang rusak atau pecah, akan tetapi hal tersebut bukan absorpsi perkutan yang betul. (Ansel, H, C. 1989)

H. Hipotesis

Berdasarkan dari hasil data landasan teori dalam penelitian, dapat diambil jawaban sementara :

1. Variasi konsentrasi dari basis HPMC dapat berpengaruh terhadap uji mutu fisik sediaan gel natrium diklofenak yang meliputi viskositas, daya sebar, daya lekat, dan pH.
2. Didapatkan gel natrium diklofenak dengan konsentrasi basis HPMC dengan perbandingan tertentu untuk mendapatkan mutu fisik sediaan gel natrium diklofenak yang baik.
3. Penyimpanan sediaan gel selama ± 30 hari dengan metode uji stabilitas *real time* tidak berpengaruh pada perubahan stabilitas mutu fisik sediaan.