

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Krim merupakan salah satu sediaan setengah padat yang dimaksudkan untuk pemakaian luar yang pemakaiannya dengan cara dioleskan pada bagian kulit yang sakit. Selain krim ada sediaan setengah padat lain yang beredar di pasaran yang dimaksudkan untuk pengobatan seperti pasta, salep dan gel, tetapi dari sediaan-sediaan tersebut krim paling sering digunakan sebagai basis. Hal ini dikarenakan krim mempunyai beberapa keuntungan yaitu tidak lengket dan mudah dicuci dengan air.

Basis krim merupakan bagian terbesar dari bentuk sediaan krim. Umumnya basis bertendensi memperlambat absorpsi obat menembus epidermis dan permukaan mukosa. Dari berbagai penelitian ternyata basis mempunyai pengaruh besar terhadap efektivitas obat yang dibawanya, disebabkan karena jumlahnya yang besar bila dibandingkan dengan obat yang dibawanya.

Berdasarkan pengaruh basis yang digunakan dalam krim maka perlu diadakan penelitian untuk mencari alternatif yang mampu memperbaiki kecepatan pelepasan obat dari basis, sehingga obat dapat cepat diabsorpsi dan menimbulkan efek. Dari beberapa penelitian yang telah dilakukan kecepatan pelepasan obat dapat ditingkatkan dengan penambahan surfaktan (Lachman, dkk., 1986).

Surfaktan yang digunakan dalam penelitian ini yaitu surfaktan non ionik (tween 80) karena mempunyai beberapa keuntungan (Rosen, 1978):

1. Tidak toksik dan tidak iritatif
2. Dapat bercampur dengan semua bahan obat
3. Sedikit menimbulkan busa
4. Netral
5. Stabil terhadap trolit dan zat ionik

Tween 80 disini digunakan untuk menggantikan sodium lauryl sulfat yang terdapat dalam resep standar. Hal ini disebabkan karena sodium lauryl sulfat diketahui bila digunakan pada kulit dapat menimbulkan iritasi.

Obat yang digunakan dalam penelitian ini adalah benzokain yang berkhasiat sebagai anestetik lokal yang sangat lazim digunakan dalam sediaan topikal dan stabil dalam sediaan semi padat sukar larut dalam air.

Berdasarkan hal di atas maka perlu dilakukan penelitian tentang pengaruh formulasi salep benzokain dalam basis *vanishing cream* menggunakan surfaktan tween 80 terhadap sifat fisik dan kecepatan pelepasan obat.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian pada latar belakang didapat suatu perumusan masalah:

1. Apakah penambahan surfaktan tween 80 dalam formulasi krim benzokain mempengaruhi sifat fisik salep?
2. Bagaimana pengaruh variasi penambahan tween 80 terhadap kecepatan pelepasan benzokain dalam basis *vanishing cream*?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penggunaan tween 80 pada formulasi basis *vanishing cream* terhadap sifat fisik dan kecepatan pelepasan benzokain.

D. Tinjauan Pustaka

1. Krim (*Cremores*)

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat berupa emulsi kental mengandung tidak kurang dari 60% air, dimaksudkan untuk pemakaian luar. Tipe krim ini ada yang bertipe air dalam minyak (A/M) atau minyak dalam air (M/A) (Anonim, 1979).

Krim adalah bentuk sediaan setengah padat yang mengandung satu atau lebih bahan obat terlarut atau terdispersi dalam bahan dasar yang sesuai. Istilah ini secara tradisional telah digunakan untuk sediaan setengah padat yang mempunyai konsistensi relatif cair diformulasi sebagai emulsi air dalam minyak atau disperse mikrokristal asam-asam lemak atau alkohol berantai panjang dalam air, yang dapat dicuci dengan air dan lebih ditujukan untuk penggunaan kosmetika dan estetika (Anonim, 1995). Kestabilan krim akan rusak bila terganggu sistem pencampurannya terutama disebabkan karena perubahan suhu dan perubahan komposisi, disebabkan penambahan salah satu fase secara berlebihan atau pencampuran dua tipe krim, jika zat pengemulsinya tidak tercampurkan satu sama lain (Anonim, 1979).

2. Uraian Sediaan Salep

Salep adalah sediaan setengah padat yang ditujukan untuk pemakaian topikal pada kulit atau selaput lendir (Anonim, 1995). Salep adalah sediaan setengah padat yang mudah dioleskan dan digunakan sebagai obat luar. Bahan obatnya harus larut atau terdispersi homogen dalam dasar salep yang cocok (Anonim, 1979).

Salep pada umumnya terdiri dari dua bagian yaitu bagian padat dan bagian cairan. Bila bagian yang padat berada dalam jumlah yang tinggi maka salep dinyatakan sebagai pasta, sebaliknya bila bagian cair yang berada dalam jumlah yang tinggi maka salep dinyatakan sebagai krim (Voigt, 1984).

Salep dalam pengobatan berfungsi sebagai pembawa obat-obat topikal, sebagai pelunak kulit, sebagai pembalut pelindung/pembalut penyumbat (oklusif). Pemakaian sediaan salep antara lain pada membran mukosa seperti pada rectal, buccal (di bawah lidah), mukosa vagina, membran uretra, saluran telinga luar, mukosa hidung dan mata (kornea) (Lachman dkk, 1986).

Seperti syarat sediaan obat pada umumnya, salep juga harus memenuhi syarat keamanan, kemanjuran dan acceptable, yaitu disamping salep harus memenuhi syarat keamanan, kemanjuran dan acceptable salep juga harus dapat memberikan efek yang diinginkan dengan tidak menimbulkan efek samping yang membahayakan, salep juga harus nyaman dan enak ketika digunakan.

Untuk memenuhi syarat-syarat tersebut perlu diperhatikan faktor-faktor berikut antara lain :

a. Sifat fisika-kimia obat

Sifat kimia-fisika obat berpengaruh pada penetrasi obat ke tempat yang diobati, misalnya kelarutan obat akan menentukan konsentrasi obat pada tempat, absorpsi. Bobot molekul obat yang mempengaruhi laju absorpsi, dimana molekul yang kecil akan lebih mudah diabsorpsi daripada molekul yang besar.

b. Zat pembawa atau basis salep

Pengaruh zat pembawa/basis salep berhubungan dengan pelepasan obat dan basis salep ke kulit atau tempat yang diobati. Dipilih basis yang memiliki afinitas rendah terhadap obat atau zat terlarut.

c. Konsentrasi obat

Untuk menghasilkan efek terapi sesuai yang diinginkan, maka konsentrasi obat yang dapat mencapai tempat terapi harus maksimal.

d. Perbedaan fisiologis

Antara lain yaitu kondisi kulit (terluka/tidak), umur kulit, daerah kulit yang diobati, ketebalan, fase pematangan kulit, perbedaan spesies, dan kelembaban kulit (Lachman dkk, 1986).

Selain faktor-faktor tersebut di atas harus dipertimbangkan pula faktor kenyamanan bagi pasien. Bahwa suatu sediaan semi padat harus mudah digunakan dan memberikan rasa nyaman pada kulit. Sediaan tersebut tidak boleh menyebabkan rasa lembab, terlalu basah/terlalu kering, tidak boleh terlalu kaku/ terlalu melekat (Lachman dkk, 1986).

Menurut Parrott (1971) kualitas sediaan salep yang baik harus memenuhi syarat-syarat sebagai berikut :

a. Stabil

Salep harus stabil baik dikarenakan pengaruh secara fisika maupun kimia selama salep tersebut masih dipakai untuk mengobati. Oleh karena itu salep harus bebas dari terjadinya inkompatibilitas (tidak tercampurnya obat) dan harus stabil pada suhu kamar.

b. Lunak dan mudah dipakai

Salep harus lunak, sehingga mudah diambil dan dipakai, diharapkan konsistensi salep tidak terlalu keras dan terlalu encer. Salep yang terlalu keras dan terlalu encer akan mengalami kesulitan pada saat pengambilan serta cara pemakaiannya.

c. Terdistribusi merata

Bahan aktif harus terdistribusi merata dalam basis salep, sehingga setiap bagian dari salep mengandung zat aktif yang sama. Salep yang kurang homogen dapat menyebabkan setiap bagian dari salep mempunyai efek yang berbeda. Dan ketidakhomogenan salep tersebut sangat berbahaya pada beberapa salep yang berdosisi untuk pemakaian luar.

d. Basis yang sesuai

Hal yang penting dalam pembuatan salep adalah pemilihan basis salep yang cocok. Basis tersebut harus kompatibel secara fisika maupun kimia dengan obat yang dikandungnya. Basis tidak boleh menghambat

atau merusak aksi terapi dari obatnya dan harus dipilih sedemikian rupa sehingga mampu melepaskan obat pada daerah yang diobati.

Berdasarkan komposisinya, basis salep dapat digolongkan dalam 4 kelompok besar yaitu sebagai berikut :

a. Basis salep berminyak

Golongan ini meliputi minyak tumbuhan-tumbuhan, lemak-lemak hewan dan hidrokarbon yang setengah padat. Basis ini tidak dapat campur dengan air dan tidak diabsorpsi oleh kulit. Keuntungan basis golongan ini adalah sifatnya yang inert dan hanya menyerap sedikit air dan formulasi atau kulit, serta dapat membentuk lapisan film tahan air yang mampu mencegah penguapan air sehingga kulit tidak mudah kering dan pecah. Kelemahan basis ini yaitu kecilnya daya serap air, mudah menjadi *rancid* (tengik) dan daya tembus terhadap kulit kecil.

b. Basis salep absorpsi

Basis ini lebih mudah dicuci dengan air dibanding basis salep berminyak. Namun basis ini kurang tepat bila digunakan sebagai pendukung bahan-bahan yang kurang stabil dengan adanya air.

Menurut Jenkins dkk (1957) ada 2 tipe pokok dari basis salep absorpsi yaitu :

- 1). Basis *anhydrous* yaitu yang tidak mengandung air dan mempunyai kemampuan menyerap air membentuk emulsi minyak air. Contoh: *adeps lanae* dan *hydrophilic petrolatum*.
- 2). Basis *hidrous* yaitu basis yang mengandung air, tetapi masih mampu

menyerap air yang ditambahkan; seperti cold cream dan lanolin.

c. Basis salep emulsi

Basis salep golongan ini ada 2 tipe yaitu:

1). Basis emulsi tipe A/M, yaitu emulsi air dalam minyak.

Basis ini golongan larut dalam air dan susah dicuci dengan air.

Mengandung emulgator lipofil yang memiliki daya serap terhadap air yang tinggi maupun air dan kulit. Mudah dioleskan dan memiliki daya sebar yang baik. Emulgatornya adalah surfaktan yang mempunyai HLB antara 3-8 bila dipakai surfaktan non ionik. Untuk surfaktan anionik digunakan sabun bivalen / polivalen.

2). Basis emulsi tipe M/A, yaitu emulsi minyak dalam air.

Basis ini tidak larut dalam air, mudah diratakan dan dapat dicuci dengan air. Umumnya emulgator yang dipakai mempunyai HLB antara 8-16 untuk surfaktan nonionik, misalnya tween dan eter alkohol lemak atau ester asam lemak dan polioksi etilen, dan sabun monovalen bila digunakan surfaktan anionik. Contohnya hydrophilic ointment. Basis ini dapat bercampur dengan sebagian besar bahan obat. Namun tidak menutup kemungkinan terjadi beberapa peristiwa tak tercampurkan pada obat tertentu. Basis ini tidak dianjurkan untuk penggunaan salep mata, karena dapat menimbulkan iritasi.

Basis emulsi baik yang bertipe A/M maupun M/A bermasalah dengan penguapan air yang terkandung dalam sediaan karena dapat menyebabkan sediaan menjadi kering. Oleh karena itu dalam

formulasinya perlu ditambahkan humectan yang dapat mencegah penguapan air, misalnya; propilen glikol dan gliserin.

d. Basis larut dalam air.

Basis ini bersifat anhidrous, larut dalam air dan mudah dicuci dengan air. Contoh dari golongan ini adalah polietilen glikol (PEG). PEG merupakan hasil kondensasi etilenoksida dan air. Konsistensinya berbeda-beda mulai dari cairan sampai bentuk padatan tergantung pada berat molekulnya. Sebagian besar obat yang larut dalam air akan larut pula dalam polietilen glikol (Jenkins dkk, 1957). Masing-masing basis salep mempunyai keuntungan dan kelemahan, oleh sebab itu perlu pertimbangan terlebih dahulu sebelum memilih basis salep.

Faktor penting yang mempengaruhi difusi obat ke dalam fase reseptor adalah kelarutannya di dalam zat pembawa dan reseptor. Pelepasan optimal diperoleh dari pembawa yang mengandung konsentrasi minimum pelarut yang diperlukan untuk melarutkan obat tersebut dengan sempurna. Kontrol kecepatan pelepasan obat dari basis salep dapat dilakukan dengan metode *in vitro* maupun *in vivo* (Lachman dkk, 1986).

Pelepasan dari bentuk-bentuk sediaan yang kemudian diabsorpsi di dalam tubuh dikontrol pula oleh sifat fisika kimia dari obat dan bentuk yang diberikan serta sifat fisika kimia dan fisiologi dari sistem biologi (Martin dkk, 1993).

Faktor-faktor yang mempengaruhi pelepasan obat tersebut diantaranya :

a. Faktor fisika-kimia

Faktor ini meliputi variabel yang digambarkan pada persamaan

Higuchi yaitu :

$$\frac{dQ}{dt} = \left[\frac{ADC_s}{2t} \right]^{\frac{1}{2}} \dots\dots\dots (1)$$

Keterangan :

$\frac{dQ}{dt}$ = obat yang dilepaskan dari basis

A = luas permukaan obat dalam unit per cm^3

D = koefisien difusi obat di dalam dasar salep

C_s = kelarutan dalam unit per cm^3

t = waktu

b. Kelarutan dari bahan obat (afinitas obat) terhadap bahan pembawa

Obat-obat terlarut yang kuat dengan bahan pembawa seperti yang terjadi jika obat membentuk kompleks yang dapat larut dengan pembawanya menghasilkan koefisien aktivitas yang rendah, sehingga laju pelepasan dari kombinasi obat pembawa lebih lambat. Kemudian obat-obat yang terikat longgar oleh pembawanya menunjukkan koefisien aktifitas tinggi, oleh karena itu laju pelepasan dari kombinasi obat pembawa lebih cepat (Idson dan Lazarus, 1986).

Pelepasan zat aktif dari basis salep dapat lebih baik lagi jika bahan obat sedikit larut dalam basis tidak membentuk akulasi panas dan harga pH fase airnya dapat memungkinkan terbentuknya konsentrasi tinggi zat aktif terdisosiasi. Bahan obat terlarut biasanya

memberikan kuota absorpsi larutan yang rendah daripada bahan obat yang tersuspensi dalam pembawa (Voigt, 1984).

c. Konsentrasi obat

Konsentrasi obat dalam basis salep sangat berpengaruh terhadap proses pelepasan obat dari basis. Bila konsentrasi obat dalam basis besar, maka jumlah obat yang dilepaskan akan besar pula. Sebaliknya, bila konsentrasi obat dalam basis kecil maka jumlah obat yang dilepaskan juga akan menjadi kecil (Martin dkk, 1993).

Pada umumnya obat-obat dalam sediaan salep proses pelepasan obat dari basisnya mengikuti mekanisme difusi pasif yaitu obat berdifusi dari konsentrasi tinggi ke konsentrasi rendah (Gordon, 2002).

d. Waktu difusi

Dari persamaan Higuchi (1), terlihat bahwa semakin cepat waktu difusi akan semakin besar obat yang dilepaskan, sebaliknya obat yang dilepaskan akan semakin kecil bila waktu difusinya semakin lambat (Zopf dan Blaug, 1974).

e. Jenis basis salep

Basis salep yang satu mempunyai sifat yang berbeda dengan jenis basis salep lainnya, misalnya mengenai pH, polaritas, viskositas dan sebagainya, sehingga dalam pemilihan basis salep sangat penting karena kesesuaian basis salep sangat berpengaruh pada proses pelepasannya. Dengan demikian kecepatan pelepasan obat dari berbagai

basis yang berbeda akan berbeda pula pelepasannya. Jenis basis salep yang mempunyai viskositas tinggi menyebabkan koefisien difusi suatu obat dalam basis menjadi rendah sehingga pelepasan obat dalam basis akan menjadi kecil.

Hal ini sesuai dengan persamaan Stokes-Enstein (Parrott, 1971).

$$D_v = \frac{KT}{6\pi r\eta} \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan :

D_v = tetapan difusi

K = konstanta Boltzman

T = temperatur

η = viskositas

r = jari-jari molekul

π = 3,14

f. Faktor biologi

Menurut Lachman dkk (1986), absorpsi obat dari basisnya tidak hanya tergantung pada komposisi dasar salep, tetapi juga tergantung pada beberapa faktor biologis yaitu :

- 1). kondisi kulit
- 2). daerah kulit yang diobati
- 3). keadaan hidrasi pada stratum corneum
- 4). suhu kulit
- 5). Ketebalan fase pembatas kulit

6). Perbedaan spesies dan kelembaban kulit

7). Faktor lain.

Pelepasan obat dari basis dengan difusi obat melalui basis menuju ke permukaan kulit dengan dua cara yaitu lewat transdermal (melalui stratum corneum) dan melalui transfolikulen yang penetrasinya melalui kelenjar rambut, folikel dan keringat (Gordon, 2002).

Penetrasi obat ke dalam kulit dimungkinkan melalui dinding folikel rambut, kelenjar keringat, kelenjar lemak atau antara sel-sel dari selaput tanduk. Apabila kulit utuh maka cara utama untuk penetrasi masuk umumnya melalui lapisan epidermis lebih baik dari pada melalui folikel rambut dan kelenjar keringat. Absorpsi melalui epidermis relatif lebih cepat karena luas permukaan epidermis 100 sampai 1000 kali lebih besar dari rute lainnya (Lachman dkk, 1986).

Stratum korneum, epidermis yang utuh, dan dermis merupakan lapisan penghalang penetrasi obat ke dalam kulit. Penetrasi kedalam kulit ini dapat terjadi dengan cara difusi melalui penetrasi transelular, penetrasi intraselular (antar sel), penetrasi transappendageal (melalui folikel rambut, keringat, dan kelenjar lemak) (Ansel, 1990).

Menurut Aiache (1982), faktor utama yang mempengaruhi absorpsi kulit adalah :

- a. Sifat dari obat itu sendiri, fisika kimia obat
- b. Sifat dari pembawa, formulasi dan pelarut
- c. Kondisi kulit meliputi keadaan dan umur kulit, aliran kulit, tempat pengolesan, kelembaban dan suhu kulit.

3. Kulit

Kulit merupakan organ tubuh terbesar yang menutupi permukaan kulit lebih dari 20.000 cm² pada orang dewasa dan terletak paling luar (Lachman, dkk, 1986). Kulit adalah organ yang paling essential dan vital serta merupakan cermin kesehatan dan kehidupan. Berat kulit kira-kira 15% berat badan yang mempunyai sifat elastis, sensitif, sangat kompleks dan bervariasi pada keadaan iklim, umur, seks, ras, dan juga bergantung pada lokasi tubuh (Djuanda, dkk., 1999).

a. Anatomi fisiologi kulit

Kulit secara garis besar tersusun atas tiga lapisan utama yaitu: lapisan epidermis, dermis dan subkutis. Tidak ada garis tegas yang memisahkannya, ditandai dengan adanya jaringan ikat longgar dan adanya sel dan jaringan lemak.

1). Epidermis

Epidermis merupakan lapisan terluar kulit, yang mempunyai fungsi sebagai sawar pelindung terhadap bakteri, iritasi kimia, alergi, dan lain-lain. Lapisan ini mempunyai tebal 0,16 mm pada pelupuk mata dan pada telapak tangan dan kaki mencapai 0,8 mm. Lapisan epidermis terdiri atas stratum korneum, stratum lucidum, stratum granulosum, stratum spinosum dan stratum basale.

Stratum korneum adalah lapisan paling luar dan terdiri atas beberapa lapis sel gepeng yang mati. Lapisan ini merupakan membran yang 5% bagiannya merupakan elemen pelindung yang paling efektif.

Sel ini mampu menahan air yang berasal dari keringat dan lingkungan luar (Aiache, dkk, 1982).

Stratum lucidum terdapat langsung di bawah lapisan korneum. Lapisan tersebut tampak lebih jelas di telapak tangan dan kaki.

Stratum spinosum (lapisan malpighi) atau lapisan akanta, lapisan ini merupakan pusat kegiatan metabolik yang mengendalikan pembelahan sel dan pembentukan sel subjuntion lainnya.

Stratum basale merupakan lapisan epidermis yang paling bawah, sel ini mengadakan mitosis dan berfungsi reproduktif

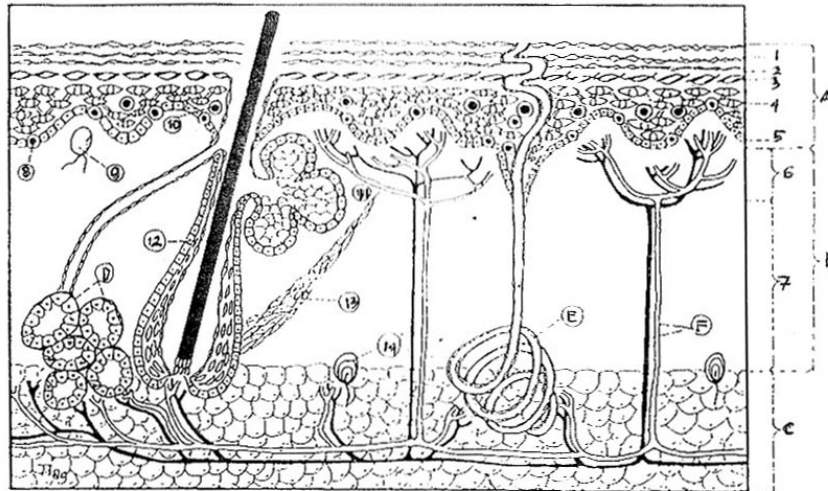
2). Dermis

Lapisan dermis jauh lebih tebal dari epidermis. Tersusun atas pembuluh darah dan pembuluh getah bening. Peranan utamanya adalah pemberi nutrisi pada epidermis. Pembuluh darah (pars papilare) yaitu bagian yang menonjol ke epidermis berisi ujung serabut dan pembuluh darah. Pars retikulare bagian di bawahnya yang menonjol ke subkutan terdiri atas serabut-serabut penunjang.

3). Jaringan subkutan lemak

Terdiri atas jaringan ikat longgar berisi sel-sel lemak di dalamnya yang berfungsi sebagai cadangan makanan juga sebagai pemberi perlindungan terhadap dingin.

Kulit mempunyai organ-organ pelengkap yaitu kelenjar lemak, kelenjar keringat, kelenjar bau, rambut dan kuku (Djuanda, dkk., 1999).



Gambar 1. Penampang anatomi kulit (Djuanda, dkk., 1999)

Keterangan :

A. Epidermis :

1. stratum korneum
2. stratum lusidum
3. stratum granulosum
4. stratum spinosum
5. stratum basale

B. Dermis :

6. pars papilare
7. pars retikulare
8. melanosit

9. badan meisner

10. set langehans

11. glandula sebacea

12. rambut

13. musculus arektorpili

14. badan pacini

C. Subkutis

D. Unit kelenjar apokrin

E. Unit kelenjar ektrin

F. Vaskularisasi dermal

b. Fungsi kulit

Kulit mempunyai peranan sangat penting bagi manusia, selain fungsi utama yang menjamin kelangsungan hidup juga mempunyai arti lain yaitu estetik, ras, indikator sistemik dan sarana komunikasi, non verbal antara individu satu dengan yang lain.

Fungsi utama kulit yaitu (Djuanda, dkk, 1999):

1. Fungsi proteksi, menjaga bagian dalam tubuh terhadap gangguan fisis atau mekanis (tekanan, gesekan) gangguan kimia (asam, lisol, karbol), gangguan panas, gangguan infeksi luar.

2. Fungsi absorpsi, kulit yang sehat tidak mudah menyerap air, larutan dan benda padat, tetapi cairan yang mudah menguap dan larut lemak lebih mudah diserap.
3. Fungsi persepsi, kulit mengandung ujung-ujung syaraf sensorik di dermis dan subkutis.
4. Fungsi ekskresi, kelenjar kulit mengeluarkan zat-zat tidak berguna atau sisa metabolisme dalam tubuh yang menyebabkan keasaman kulit pada pH 5,0-6,5.
5. Fungsi pengaturan suhu tubuh dengan cara mengeluarkan keringat dan pengkerutan pembuluh darah kulit.
6. Fungsi pembentukan pigmen.
7. Fungsi keratinasi, proses ini memberi perlindungan kulit terhadap infeksi secara mekanis fisiologik.
8. Fungsi pembentukan vitamin D.

4. Surfaktan

Surfaktan adalah suatu zat yang mempunyai gugus hidrofil dan gugus lipofil sekaligus dalam molekulnya. Zat ini akan berada di permukaan cairan atau antar muka dua cairan dengan cara terabsorpsi. Gugus hidrofil akan berada pada bagian air, sedangkan gugus lipofil akan berada pada bagian minyak (Rosen, 1978).

Sedangkan definisi surfaktan menurut (Lachman, dkk., 1996), surfaktan adalah senyawa amfilik yang:

1. Larut paling sedikit dalam satu fase dan sistem.

2. Bentuk orientasi satu lapis pada fase antar muka.
3. Menunjukkan konsentrasi seimbang pada fase antar muka lebih tinggi dan pada bagian besar larutan dan berbentuk misel pada konsentrasi spesifik.
4. Menunjukkan salah satu atau lebih dan sifat detergensi, foaming, pembasah, pengemulsi, solubilizer dan pendispersi.

Surfaktan dalam sediaan obat sering digunakan sebagai bahan tambahan. Surfaktan digunakan karena kemampuannya mengemulsi, mensuspensi dan melarutkan obat dan kecenderungannya menambah absorpsi obat (Lachman, dkk., 1986). Kemampuan berinteraksi membentuk kompleks antara tween 80 sebagai surfaktan non ionik dengan obat tertentu dapat diharapkan untuk menstabilkan obat sehingga kecepatan degradasinya berkurang (Sudjaswadi, 1991).

Surfaktan dapat mempengaruhi laju pelarutan obat dengan suatu cara yang tidak dapat diperkirakan. Surfaktan pada konsentrasi rendah menurunkan tegangan permukaan dan menaikkan laju pelarutan obat. Sedangkan pada konsentrasi yang lebih tinggi surfaktan cenderung membentuk *micelles* dengan obat, sehingga menurunkan laju pelarutan (Shargel and Yu, 1985).

Surfaktan kadar tinggi juga mempengaruhi membran yang digunakan karena susunannya sama dengan susunan surfaktan yang terdiri dan gugus hidrofil dan lipofil (Sudjaswadi, 1991).

a. Efek surfaktan terhadap absorpsi obat

Banyak penelitian tentang efek surfaktan terhadap absorpsi obat yang menunjukkan bahwa surfaktan dapat meningkatkan, menurunkan atau tidak berpengaruh nyata terhadap transport obat melewati membran biologi.

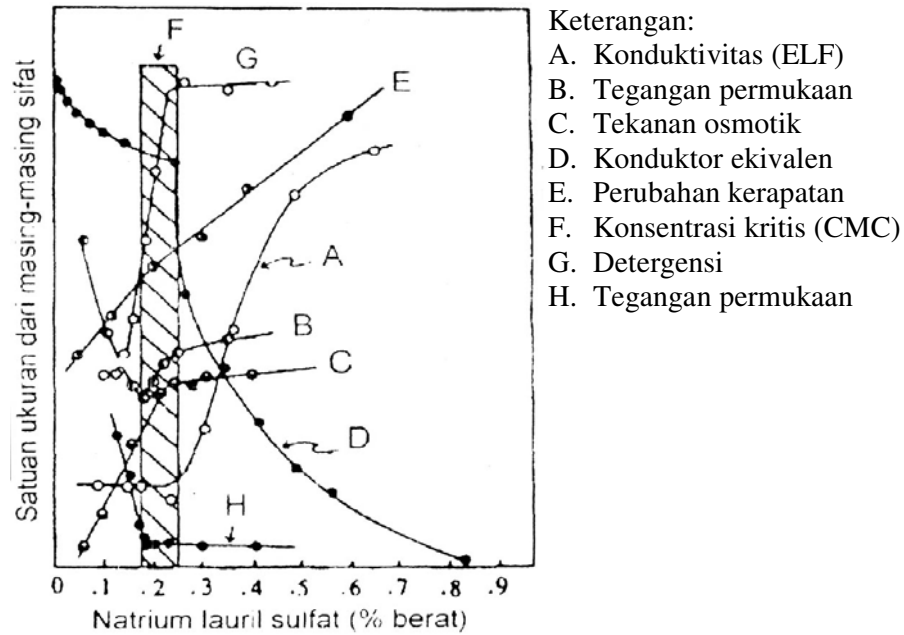
Penggunaan surfaktan dalam gastrointestinal hanya berpengaruh kecil dan terbatas dalam absorpsi obat. Tetapi penggunaan surfaktan pada sediaan cair dan padat (cairan dan suspensi) dapat diharapkan untuk menambah laju pelepasan obat sebagai hasil dan berkurangnya tegangan antar muka.

Pada *study Levy* menunjukkan efek tween 80 pada konsentrasi yang bervariasi pada absorpsi etanol atau sodium secobarbital dengan ikan mas, menunjukkan bahwa pada konsentrasi rendah surfaktan mampu meningkatkan absorpsi barbitural, ketika konsentrasi surfaktan dinaikkan ternyata menurunkan absorpsi (Lachman, dkk., 1996). Penelitian yang dilakukan Dalih Ghazali menunjukkan bahwa penambahan surfaktan tween 80 1% b/b dapat meningkatkan absorpsi insulin dan sediaan suppositoria dalam basis oleum cacao (Ghazali, 1989).

b. *Critical Micel Concentration (CMC)*

CMC adalah konsentrasi dimana mulai terbentuknya misel (Voigt, 1984). CMC (*Critical Micel Concentration*) adalah konsentrasi dimana sifat fisika dan kimia dari surfaktan tiba-tiba berubah. Penambahan konsentrasi amfifil lebih lanjut hingga melebihi CMC biasanya hanya memberi efek yang terbatas pada sifat fisik dari larutan surfaktan, seperti pada gambar 3 (Lachman, dkk., 1996).

Miselisasi dapat berupa pembentukan kompleks yang dapat menghambat penyerapan senyawa tertentu. Misel tidak dapat diserap karena susunan sterility hingga misel tersebut tidak dapat melintasi pori-pori membran biologik.



Gambar 2. Perubahan sifat zat aktif yang menunjukkan perubahan yang drastis pada konsentrasi misel kritis (cmc) (Martin, dkk., 1983)

Pada saat terbentuk misel biasanya pada larutan dan antar muka jenuh oleh surfaktan dan akan tercapai perubahan yang tajam dari sifat fisika yang dapat dideteksi dari larutan air (daya hantar, tegangan muka, tekanan osmotik, indeks bias, titik beku dan lainnya). Perubahan sifat fisika ini dapat digunakan untuk menentukan harga CMC. Harga CMC dari berbagai tensid berbeda-beda. Harga CMC dipengaruhi oleh ukuran partikel, jumlah partikel, tipe surfaktan, temperatur dan adanya zat organik (Voigt, 1984). Dalam konsentrasi rendah surfaktan akan teradsorpsi pada permukaan bila dinaikkan akan memenuhi permukaan. Penambahan konsentrasi surfaktan melebihi CMC hanya mengganti nomor, ukuran dan bentuk dan misel tapi tidak memberikan penambahan dalam konsentrasi dan monomer (Lachman, dkk., 1996).

c. Penggolongan surfaktan

Menurut sitat ionik dan molekul dalam larutan surfaktan digolongkan (Rosen, 1978):

1. Surfaktan anionik, akan terionisasi memberi muatan negatif anion hidrofobik dan sedikit muatan positif.
2. Surfaktan kationik, terionisasi membentuk banyak muatan positif kationik hidrofoterik dan sedikit muatan negatif anionik hidrofilik.
3. Surfaktan amfoterik, surfaktan jenis ini dapat bersifat anionik, kationik atau netral tergantung pada pH larutan.
4. Surfaktan non ionik tidak terionisasi dalam larutan, yang dapat dipakai ahli kimia untuk membentuk spektrum yang luas zat yang sangat berubah-ubah. Surfaktan ini biasanya tidak toksik, netral, stabil terhadap elektrolit dan stabil dengan zat ionik.

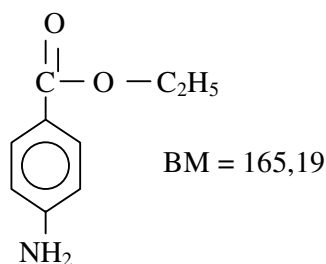
5. Tween 80 (polioksitelin sorbitan monoleat)

Melalui pengesteran grup hidroksi bebas dari ester sorbitan asam lemak dengan polietilenglikol hasil untuk menghidrofilkan zat-zat yang menggambarkan emulgator dari jenis M/A, memiliki HLB 15 (Voigt, 1984). Berupa cairan kental dengan bau seperti karamel. Larut dalam pelarut organik dan minyak. Sebagai bahan pengemulsi, surfaktan (Anonim, 1993).

6. Benzokaina (Etil Aminobenzoat)

Benzokain (Aethylis aminobenzoas) mempunyai nama lain etil-p-amino benzoat, othesin, parathesin, dan anaesthesin. Benzokain merupakan

suatu anestetika lokal golongan ester asam benzoat. Benzokain mempunyai nama dagang yaitu Anesthesin[®]. Dalam salep benzokain digunakan untuk menghilangkan luka bakar dan gatal-gatal (Tjay, 1978). Kelarutannya sangat sukar larut dalam air, mudah larut dalam etanol, dalam kloroform dan dalam eter agak sukar larut dalam minyak zaitun dan minyak amandel, larut dalam asam encer.



Etil p-aminobenzoat (C₉H₁₁NO₂)

Gambar 3. Struktur Benzokain

Pemerian hablur kecil atau serbuk putih, tidak berbau, stabil di udara, bersifat anestesi lokal pada lidah.

7. *Vanishing cream*

Vanishing krim umumnya emulsi minyak dalam air, mengandung air dalam prosentase yang besar dan asam stearat. Setelah pemakaian krim, air menguap meninggalkan sisa berupa selaput asam stearat. Setelah pemakaian krim, air menguap meninggalkan sisa berupa selaput asam stearat yang tipis (Ansel, 1989).

Hilangnya krim ini dari kulit atau pakaian dipermudah oleh emulsi minyak di dalam air yang terkandung di dalamnya. Krim dapat digunakan pada kulit luka yang basah, karena bahan pembawa minyak di dalam air

cenderung menyerap cairan yang dikeluarkan luka tersebut (Lachman, dkk., 1986).

8. Acidum Stearicum

Asam stearat merupakan campuran dari asam stearat $C_{18}H_{36}O_2$ dan asam palmitat $C_{16}H_{32}O_2$ diperoleh dari lemak dan minyak dan dapat dimakan. Berbentuk hablur padat, warna putih/kekuningan, pucat, keras, mengkilap atau serbuk, warna putih atau putih kekuningan. Bau dan rasa lemah mirip lemak. Mudah larut dalam kloroform dan eter, larut dalam etanol (95%) P, praktis tidak larut dalam air. Digunakan sebagai surfaktan, pengemulsi (Anonim, 1993)

9. Stearyl alcohol (Stearil alkohol)

Stearyl alkohol berasal dari precursor alami (Anonim, 1993). Pada suhu di atas $21^{\circ}C$, cairan tidak berwarna, berbau khas lemah. Larut dalam sebagian besar minyak lemak dan propilen glikol P, tidak larut dalam air dan gliserol. Kegunaan sebagai penstabil, emolien, penambah viskositas, surfaktan (Anonim, 1993). Umumnya hanya digunakan sebagai stabilisator (Voigt, 1984).

10. Triethanolaminum (Trietanolamino)

Trietanolamin adalah berbagai campuran terdiri dari terutama 2'2'2"-nitritoltriethanol ($(C_2H_4OH)_3N$), bersama dengan 2,2-iminoloisetanol dan sejumlah kecil 2-aminoetanol (Anonim, 1993). Biasanya dikombinasikan dengan zat asam yang mengandung lemak untuk membentuk sabun mudah

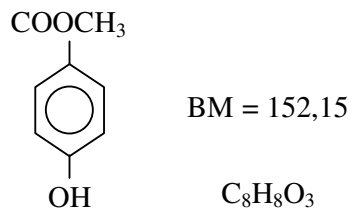
larut dalam air (trietanolamin stearat) (Voigt, 1984). Berupa cairan tidak berwarna atau berwarna kuning pucat, jernih, tidak berbau/hampir tidak berbau, higroskopis. Dapat campur dengan air dan etanol (95%) P, sukar larut dalam eter. Digunakan sebagai pengatur pH, surfaktan, pembusa dan pembersih (Anonim, 1993).

11. Glicerolium (Gliserin)

Berupa cairan jernih seperti sirup, tidak berwarna, rasa manis hanya boleh berbau khas lemah (tajam/tidak enak), higroskopis, netral terhadap *casemus* (Anonim, 1995).

12. Methylis Parabenum (Nipagin M)

Nama lain Metil paraben (methylis parabenum)



Gambar 4. Struktur Nipagin

Mengandung tidak kurang dari 99,0% dan tidak lebih dari 101,0% $\text{C}_8\text{H}_8\text{O}_3$. Berupa serbuk hablur halus, putih, hamper tidak berbau, tidak mempunyai rasa, kemudian agak membakar diikuti rasa gatal. Larut dalam 500 bagian air, dalam 20 bagian air mendidih, dalam 3,5 bagian etanol (95%) P dan dalam 3 bagian aseton P, mudah larut dalam eter P dan dalam larutan alkali hidroksida, larut dalam 60 bagian gliserol P panas dan dalam 40 bagian minyak lemak nabati panas, jika didinginkan larutan tetap jernih. Digunakan sebagai zat pengawet (Anonim, 1979).

E. Landasan Teori

Penggunaan tween 80 adalah untuk menggantikan sodium lauryl sulfat yang terdapat dalam resep standar. Sodium laury sulfat merupakan surfaktan anionik yang diketahui bila digunakan pada kulit dapat menyebabkan iritasi, sedangkan tween 80 merupakan surfaktan nonionik yang banyak digunakan dalam formulasi sediaan obat karena sifatnya yang stabil, mudah dicampur dengan komponen sediaan cair, tidak beracun dan tidak iritatif.

Pada penelitian ini dilakukan dengan menggunakan variasi kadar tween 80, hal ini untuk mengetahui kadar tween 80 yang paling baik dalam basis *vanishing cream* karena pelepasan obat dari basisnya memegang peranan penting dengan aktifitas terapeutik dari obat.

F. Hipotesis

Penggunaan tween 80 berbagai variasi konsentrasi dalam benzokain dengan basis *vanishing cream* kemungkinan dapat mempengaruhi sifat fisik dan pelepasan obatnya.